APORTACIONES PARA LA CARACTERIZACIÓN Y DETECCIÓN DE LOS EVENTOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

Sofía Isabel Martín González

Doctorado en Empresa, Internet y Tecnologías de las Comunicaciones

> Las Palmas de Gran Canaria 2018

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

D. Miguel Ángel Ferrer Ballester COORDINADOR DELPROGRAMA DE DOCTORADO Empresa, Internet y Tecnologías de la Información y Comunicaciones DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,

INFORMA,

Que la Comisión Académica del Programa de Doctorado, en su

En su sesión de fecha 29 de mayo de 2018, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Aportaciones para la caracterización y detección de los eventos respiratorios del sueño" presentada por la doctoranda D^a Sofía Isabel Martín González y dirigida por los Doctores Dr. D. Juan Luis Navarro Mesa y Dr. D. Antonio Gabriel Ravelo García

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Art^o 11 del Reglamento de Estudios de Doctorado (BOULPGC 7/10/2016) de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 29 de mayo de dos mil dieciocho



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA ESCUELA DE DOCTORADO

Programa de doctorado EMPRESA, INTERNET Y TECNOLOGÍAS DE LAS COMUNICACIONES

Título de la Tesis

Aportaciones para la caracterización y detección de los eventos respiratorios del sueño

Tesis Doctoral presentada por D^a Sofía Isabel Martín González

Dirigida por el Dr. D.	<u>Juan Luis Navarro Mesa</u>

Codirigida por el Dr. D. <u>Antonio Gabriel Ravelo García</u>

El Director,

El Codirector,

La Doctoranda,

Las Palmas de Gran Canaria, a 29 de mayo de 2018

A María, la mejor hija y compañera de vida que se puede tener. A mis Padres, que me han brindado su apoyo incondicional. A mi Familia y a mis Amigos, que siempre han estado ahí.

AGRADECIMIENTOS

Soñé muchas veces con este momento, porque estar escribiendo los agradecimientos significaría que la presentación de la Tesis estaría muy próxima... Y por fin llegó el día.

A lo largo de mi vida ha sido mucho lo que he estudiado y trabajado, pero podría decir que esta Tesis ha sido, académicamente hablando, lo más duro, con diferencia, a lo que me he tenido que enfrentar. Sin embargo, este viaje ha sido más llevadero gracias a todas las personas que me han apoyado en el proceso.

En este sentido, querría agradecer, en primer lugar, a mis tutores, Juan Luis Navarro y Antonio Ravelo, por su confianza, por su apoyo incondicional a nivel técnico, por sus palabras de ánimo, por "estar"...

Asimismo, agradezco a Niels Wessel y Jan Kraemer, de la Universidad Humboldt de Berlín, a Marcelo Ramírez Ávila, del Instituto de Investigaciones Físicas de la Universidad Mayor de San Andrés de Bolivia, y a Gabriel Juliá Serdá, del Departamento de Medicina Pulmonar del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, por su colaboración en los dos artículos científicos emanados de esta Tesis.

También deseo agradecer especialmente a José Cruz por su ayuda en todo momento para resolver todo lo relativo a la infraestructura técnica necesaria para el desarrollo de la Tesis.

Deseo también hacer extensivo el agradecimiento a todas aquellas personas que de alguna manera me han acompañado en el camino dándome su apoyo y su cariño... Compañeros de la Escuela, del Departamento, amigos, muy especialmente a Sergio Sánchez, a todos, muchas gracias.

Por último, deseo agradecer al Departamento de Señales y Comunicaciones de esta Universidad, y al Instituto para el Desarrollo Tecnológico y la Innovación en Comunicaciones, por el apoyo humano, financiero e institucional.

ÍNDICE

1 I	NTRODUCCIÓN	1
1.1	Motivación y descripción del problema	1
1.2	Antecedentes y estado del arte	3
1.3	Objetivos de la tesis	7
1.4	Contribuciones y resultados	8
1.5	Estructura de la memoria	.11

2.1	Definición y características del OSAS	13
2.2	La señal electrocardiográfica y efectos del OSAS sobre la HRV	14
2.3	La saturación de oxígeno y efectos del OSAS sobre la SpO2	16
2.4	Diagnóstico del OSAS	19
	2.4.1 Polisomnografía	19
	2.4.2 Criterios de diagnóstico según la AASM	20
	2.4.3 Sistemas automáticos de diagnóstico como alternativa a la polisomnografía	21

3 N	IATERIALES Y MÉTODOS DE ANÁLISIS	23
3.1	Bases de datos	23
3.2	Preprocesado de las señales	25
3.3	Extracción de características	27
	3.3.1 Características oximétricas	27
	3.3.2 Características de la HRV	28
3.4	Clasificadores	38
	3.4.1 Análisis discriminante lineal y cuadrático	38
	3.4.2 Regresión logística	39
3.5	Selección de características	39

4 DETECCIÓN DE LA APNEA DEL SUEÑO MEDIANTE ANÁLISIS CEPSTRAL Y NO LINEAL DE LA HRV	ESPECTRAL,
	44
4.1 Introduccion	
4.2 Materiales y metodos	
4.3 Resultados	
4.3.1. Clasificación por segmentos y selección de características	
4.3.2. Clasification por patientes	
4.4.1. Significado fisiologico de las características seleccionadas	
4.4.1.1. CC Y CC+DFA	
4.4.1.2. Fbank y Fbank+DFA	
4.4.1.3. DFA	
4.4.1.4. CC+Fbank+DFA	
4.4.2. Limitaciones del método propuesto	
4.4.3. Comparación con trabajos previos	53
5 DETECCIÓN DEL A ADNEA DEL CHEÑO MEDIANTE ANÍA IGIS DE CHAN	UTIFICA CIÓN
5 DETECTION DE LA APNEA DEL SUENO MEDIANTE ANALISIS DE CUAN DE DECUDDENCIAS DE LA HDV	55
DE RECORRENCIAS DE LA IIR V	
5.1 Introducción	
5.2 Materiales v métodos	59
5.3 Resultados	63
5 3 1 Dimensiones, retardos y distancias umbrales	63
5.3.2 Selección de características	70
5.4 Discusión	76
5.4 1 Valores de referencia nara los narámetros ROA	
5.4.2 Interpretación fisiológica de las características seleccionadas	79
5.4.3 Limitaciones del método propuesto	
5.4.4. Comparación con trabaios provios	
5.4.4. Comparación con trabajos previos	02
6 ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DE LA APNEA DEL SUEÑO	MEDIANTE
CARACTERÍSTICAS EXTRAÍDAS DE LA HRV Y DE LA OXIMETRÍA EN	N PACIENTES
NO DESATURADORES	
6.1 Introducción	85
6.2 Materiales y métodos	87
6.3 Resultados	91
6.3.1. Clasificación por segmentos y selección de características	92
6.3.2. Clasificación por pacientes	101
6.4 Discusión	103
6.4.1. Evaluación de las señales HRV y SpO2 en la detección de ap	neas y en el
diagnóstico del OSAS	, 104
6.4.2. Características seleccionadas	
6.4.3. Desaturación en presencia de apneas	
6.4.4. Limitaciones del método propuesto	
6.4.5. Comparación con trabajos previos	

7 (CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS113
7.1	Conclusiones
7.2	 7.1.3. Análisis de la detección de la apnea del sueño mediante características extraídas de la HRV y de la oximetría en pacientes no desaturadores115 Líneas futuras

REFERENCIAS	
ANEXOS	
Anexo 1: Heart rate variability feature selection in the presence	of sleep apnea: An expert

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig 2.1.	Señal ECG. (Fuente: Empendium. Capturado: 3 de marzo, 2018, de https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.V.25.1.1.)
Fig 2.2.	Curva de disociación de la hemoglobina. (Fuente: PneumoWiki. Capturado: 3 marzo, 2018, de http://es.pneumowiki.org/mediawiki/index.php/Pulsioximetria)
Fig 3.1.	Señales obtenidas en el proceso de detección de los picos R: (A) Señal ECG original. (B) Salida del filtro paso banda. (C) Salida del rectificador de onda completa. (D) Salida del filtro paso bajo
Fig 3.2.	Coeficientes cepstrum obtenidos para dos tramas de cinco minutos (apnea/no apnea).
Fig 3.3.	Pasos seguidos en el Análisis de Fluctuación sin Tendencia. (A) Serie RR de una trama de cinco minutos. (B) Serie temporal integrada correspondiente a la ecuación 4, donde $B(k)$ es la serie RR mostrada en (A). Las líneas verticales punteadas muestran los límites entre segmentos adyacentes ($t = 40$). Las curvas rojas representan la tendencia estimada en cada segmento. (C) Lo mismo que se muestra en (B), para $t = 150$ 30
Fig 3.4.	Comparación del análisis de escalado para tramas de cinco minutos de la serie RR en presencia/ausencia de apnea
Fig 3.5.	Representación gráfica del proceso de selección de características
Fig 4.1.	Curvas ROC para test en ambas bases de datos, para la mejor combinación de tipo de característica - clasificador, obtenidas variando el umbral de detección: (A) Physionet y (B) HuGCDN2014-OXI. Los valores obtenidos para el área bajo la curva (AUC) se muestran en la leyenda
Fig 4.2.	Evolución de la tasa de error promedio en función del número de características en (A) Physionet y (B) HuGCDN2014-OXI
Fig 4.3.	Diagramas de dispersión de α_1 y α_2 , en minutos apneicos y no apneicos, en los conjuntos de test (T): (A) Physionet (35 registros) y (B) HuGCDN2014-OXI (36 registros).
Fig 4.4.	Diagramas de caja de las características seleccionadas para la mejor combinación en Physionet

Fig 4.5.	Diagramas de caja de las características seleccionadas para la mejor combinación en HuGCDN2014-OXI
Fig 5.1.	Retardos óptimos basados en la autocorrelación y la información mutua para minutos con/sin apnea: (A y B) Physionet. (C y D) HuGCDN2014-OXI
Fig 5.2.	Dimensión para minutos con/sin apnea, de acuerdo con diferentes retardos: (A y B) Physionet. (C y D) HuGCDN2014-OXI61
Fig 5.3.	AUCs y tasas de acierto para diferentes dimensiones y retardos en Physionet: (A y B) Método de distancia fija; (C y D) Método FAN
Fig 5.4.	AUCs y tasas de acierto para diferentes dimensiones y retardos en HuGCDN2014-OXI: (A y B) Método de distancia fija; (C y D) Método FAN
Fig 5.5.	Número de veces que las características son seleccionadas para las mejores combinaciones dimensión (<i>m</i>) – retardo (τ) en: (A) Physionet-Distancia Fija, (B) Physionet-FAN, (C) HuGCDN2014-OXI-Distancia Fija, y (D) HuGCDN2014-OXI-FAN 72
Fig 5.6.	Plots de recurrencia con el método de distancia fija: (A y B) Physionet: m = 5, τ = 3, 1.2 σ . (C y D) HuGCDN2014-OXI: m = 7, τ = 8, 1.8 σ 73
Fig 5.7.	Plots de recurrencia con el método FAN: (A y B) Physionet: m = 5, τ = 5, FAN: 5%. (C y D) HuGCDN2014-OXI: m 7, τ = 6, FAN: 5%73
Fig 5.8.	Serie RR de un paciente diagnosticado de OSA, etiquetado manual y etiquetado automático por minuto (nivel alto = apnea; nivel bajo =no apnea): (A) Physionet: m = 7, τ = 4, FAN: 0.05%. (B) HuGCDN2014-OXI: m = 8, τ = 5, FAN:0.05%
Fig 5.9.	Diagramas de caja de las características seleccionadas en Physionet para las mejores combinaciones dimensión (m) - retardo (τ): (A) Método de distancia fija. (B) Método FAN
Fig 5.10.	Diagramas de caja de las características seleccionadas en HuGCDN2014-OXI para las mejores combinaciones dimensión (m) - retardo (τ): (A) Método de distancia fija. (B) Método FAN
Fig 6.1:	Señales RR y SpO2 de un paciente de control (A y D), un paciente desaturador (B y E) y un paciente no desaturador (C y F)
Fig 6.2:	Representación gráfica del proceso de selección de características en Physionet 90
Fig 6.3:	Representación gráfica del proceso de selección de características en HuGCDN2014- OXI91
Fig 6.4:	Evolución de la tasa de error promedio en función del número de características seleccionadas

ÍNDICE DE TABLAS

9

Tabla 4.1. Prestaciones por segmento y por paciente en función del tipo de características, clasificador y número de características, en Physionet. El análisis por segmento se realizó utilizando el conjunto de test completo (conjunto T: 35 registros), y en el análisis por paciente se descartaron los 5 sujetos pertenecientes al grupo B...... 44

Tabla 4.2.	Prestaciones por segmento y por paciente en función del tipo de características, clasificador y número de características, en HuGCDN2014-OXI. El análisis se realizó utilizando el conjunto completo de test (conjunto T: 36 registros)
Tabla 4.3.	Características seleccionadas tras el proceso de selección de características en Physionet
Tabla 4.4.	Características seleccionadas tras el proceso de selección de características en HuGCDN2014-OXI
Tabla 4.5.	Comparación de los resultados de clasificación por segmento y por paciente en la base de datos Physionet
Tabla 5.1.	Parámetros de embedding seleccionados en artículos que aplican RQA a la HRV. 58
Tabla 5.2.	AUCs, tasas de acierto, distancia umbral y número de variables seleccionadas en Physionet con el método de distancia fija 64
Tabla 5.3.	AUCs, tasas de acierto, FAN y número de variables seleccionadas en Physionet con

AUCs, tasas de acierto, distancia umbral y número de variables seleccionadas en Tabla 5.4. HuGCDN2014-OXI con el método de distancia fija. 66

- Tabla 5.5. AUCs, tasas de acierto, FAN y número de variables seleccionadas en HuGCDN2014-OXI con el método FAN......67
- Tabla 5.6. Características seleccionadas en Physionet (método de distancia fija) en las mejores combinaciones dimensión (m)-retardo(τ)......70

Tabla 5.7.	Características seleccionadas en Physionet (método FAN) en las mejores combinaciones dimensión (m)-retardo(τ)71
Tabla 5.8.	Características seleccionadas en HuGCDN2014-OXI (método de distancia fija) en las mejores combinaciones dimensión (m)-retardo(τ)71
Tabla 5.9.	Características seleccionadas en HuGCDN2014-OXI (método FAN) en las mejores combinaciones dimensión (m)-retardo(τ)
Tabla 5.10.	Comparación de los resultados obtenidos para la detección del OSA por segmentos en la base de datos Physionet
Tabla 6.1.	Prestaciones por segmento en Physionet, en función del tipo de características. 93
Tabla 6.2.	Prestaciones por segmento en los pacientes desaturadores de HuGCDN2014-OXI, en función del tipo de características
Tabla 6.3.	Prestaciones por segmento en los pacientes no desaturadores de HuGCDN2014- OXI, en función del tipo de características
Tabla 6.4.	Prestaciones por segmento en todos los pacientes de HuGCDN2014-OXI, en función del tipo de características
Tabla 6.5.	Características seleccionadas tras el proceso de selección de características en Physionet
Tabla 6.6.	Características seleccionadas tras el proceso de selección de características en HuGCDN2014-OXI97
Tabla 6.7.	Descripción estadística de las características en función de la presencia o ausencia de minuto apneico en la base de datos Physionet. Los datos se expresan con la mediana y los rangos intercuartílicos
Tabla 6.8.	Descripción estadística de las características en función de la presencia o ausencia de minuto apneico en la base de datos HuGCDN2014-OXI. Los datos se expresan con la mediana y los rangos intercuartílicos
Tabla 6.9.	Comparación de los resultados de clasificación por segmento en la base de datos Physionet
Tabla 6.10.	Comparación de los resultados de clasificación por segmento obtenidos en dos bases de datos realizadas en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

ACRÓNIMOS

2-3 DPG	2-3 Diphosphoglycerate, 2-3 difosfoglicerato				
AASM	American Academy of Sleep Medicine, Academia Americana de Medicina de Sueño				
AC	Autocorrelación				
AHI	Apnea-Hypopnea Index, índice de apnea-hipopnea				
ApEn	Approximate Entropy, entropía aproximada				
AUC	Area Under Curve, área bajo la curva ROC				
CC	Coeficientes Cepstrum				
CC#	Coeficiente Cepstrum número #				
Clust	Coeficiente de <i>clustering</i>				
CODI	Cardiac-Oximetry Disturbance Index, índice de alteración cardiaca-oximétrica				
CO ₂	Dióxido de carbono				
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, enfermedad pulmonar obstructiva crónica				
CRPS	<i>Cardiorespiratory Phase Synchronization,</i> sincronización de fase cardiorespiratoria				
CSA	Central Sleep Apnea, apnea central del sueño				
СТ	Cumulative Time, tiempo acumulado				
СТМ	Central Tendency Measure, medida de tendencia central				
CVHR	Cyclical Variation of Heart Rate, variación cíclica de la frecuencia cardiaca				
DET	Determinismo				
DFA	Detrended Fluctuation Analysis, análisis de fluctuación sin tendencia				
DM	Distance Matrix, matriz de distancias				
ECG	Electrocardiograma				
EDR	ECG Derived Respiratory Signal, a señal respiratoria que se deriva del ECG				

- EMD Empirical Mode Decomposition
- ENTR Entropía
- ENTW Entropía de las líneas verticales blancas
- ESC European Society of Cardiology, Sociedad Europea de Cardiología
- FAN Fixed Amount of Nearest Neighbours, número fijo de vecinos cercanos
- Fbank Banco de filtros
- Fbank # Filtro número # del banco de filtros de la señal HRV
- FbHRV # Filtro número # del banco de filtros de la señal HRV
- FbSAT # Filtro número # del banco de filtros de la señal SpO2
- FNN False Nearest Neighbours, vecinos falsos más cercanos
- HF High Frequency, alta frecuencia
- HRV Heart Rate Variability, variabilidad de la frecuencia cardiaca
- LAM Laminaridad
- LDA Linear Discriminant Analysis, análisis discriminante lineal
- L Longitud media de las líneas diagonales
- LF Low Frequency, baja frecuencia
- Lmax Longitud de la línea diagonal más larga
- LQTS Long QT Syndrome, síndrome del QT largo
- LR Logistic Regression, regresión logística
- LZC Lempel-Ziv Complexity, complejidad de Lempel-Ziv
- MI Mutual Information, información mutua
- NASPE North American Society of Pacing and Electrophysiology, Sociedad Norteamericana de Marcapasos y Electrofisiología
- NN Neural Networks, redes neuronales
- ODI Oxygen Desaturation Index, índice de desaturación de oxígeno
- OSA Obstructive Sleep Apnea, apnea obstructiva del sueño
- OSAS *Obstructive Sleep Apnea Syndrome,* síndrome de la apnea obstructiva del sueño
- PA Peak Amplitude, amplitud de pico
- PE *Permutation Entropy*, entropía de permutación

PO ₂ Presion parcial de oxigen	PO ₂	Presión parcial de oxíge	າວ
---	-----------------	--------------------------	----

PR	Relative Powe	r, potencia	relativa
		, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	1010110

- QDA Quadratic Discriminant Analysis, análisis discriminante cuadrático
- REC *Recurrence Rate,* tasa de recurrencia
- RF Frecuencia de recurrencia mínima
- RM Recurrence Matrix, matriz de recurrencia
- ROC Receiver Operating Characteristic
- RP *Recurrence Plot,* plot de recurrencia
- RPDE *Recurrence Period Density Entropy,* entropía de la densidad de periodos de recurrencia
- RQA *Recurrence Quantification Analysis,* análisis de cuantificación de recurrencias
- RR Serie RR, contiene la secuencia de diferencias temporales entre picos R consecutivos del ECG
- RSA Respiratory Sinus Arrythmia, arritmia sinusal respiratoria
- RT Tiempo de recurrencia medio
- RTmax Tiempo de recurrencia máximo
- SamEn Sample Entropy
- SNA Sistema nervioso autónomo
- SpO2 Saturación de oxígeno en sangre a nivel periférico
- SVM Support Vector Machine, máquina de vectores soporte
- T1 Tiempo de recurrencia tipo 1
- T2 Tiempo de recurrencia tipo 2
- Trans Transitividad
- TT *Trapping Time,* tiempo de retención
- VLF Very Low Frequency, muy baja frecuencia
- Vmax Longitud máxima de las líneas verticales

CAPÍTULO 1:

Introducción

El síndrome de la apnea obstructiva del sueño (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (OSAS)) es un desorden respiratorio común caracterizado por la presencia de pausas respiratorias (apneas) durante el sueño debidas a la obstrucción de las vías aéreas. Presenta una alta prevalencia en la población general, 4 % en hombres y 2% en mujeres [1]. Durante los últimos años, muchos estudios han demostrado que es un problema clínicamente significativo por las serias consecuencias que tiene para la salud, desde excesiva somnolencia diurna, irritabilidad, ronquidos, incremento de peso, problemas de memoria, y disminución de la capacidad de concentración y de aprendizaje, hasta importantes problemas cardiovasculares, como hipertensión y embolias, muerte súbita, o alteraciones en el metabolismo de la glucosa [2-5]. Todas estas consecuencias derivan, en última instancia, en un incremento de las tasas de mortalidad de las personas afectadas si no se diagnostica, o no se trata adecuadamente. Tanto por la elevada prevalencia como por las graves consecuencias para la salud, la apnea del sueño es considerada en la actualidad un problema de salud pública.

1.1. Motivación y descripción del problema

Debido a las importantes consecuencias del OSAS para la salud, un diagnóstico precoz es altamente recomendable para que los pacientes puedan acceder a un tratamiento adecuado y efectivo que limite al máximo los efectos a largo plazo. El problema es que el número de pacientes objeto de estudio se ha incrementado de manera notable en los últimos años.

Tradicionalmente han existido dos vías para diagnosticar el OSAS. La primera de ellas está basada en modelos de predicción clínica, que usan el historial del paciente, junto con otras pruebas básicas de análisis. Las mayores ventajas de este método son su bajo coste, su cobertura universal y su alta especificidad, ya que descartan correctamente a aquellos pacientes que no padecen OSAS. El otro método es la polisomnografía, que es la prueba estándar que permite obtener resultados concluyentes acerca del diagnóstico de esta enfermedad, tanto en lo que se refiere a la detección, como a la cuantificación de la gravedad de la misma en cada paciente. En la polisomnografía se realiza el registro de numerosas variables relacionadas con la respiración, así como de variables neurológicas. Este registro se realiza durante una noche entera en unidades especializadas del sueño bajo la supervisión de personal especializado con el objetivo de detectar las apneas. Las mayores desventajas de este método son las siguientes: su elevado coste para el sistema de salud, la duración del proceso, los recursos necesarios, y las molestias causadas a los pacientes, ya que las condiciones en las que se realiza esta prueba de sueño no son naturales para el sujeto bajo estudio [6-7].

Con el objetivo de subsanar todos los problemas asociados a la polisomnografía, en los últimos 20 años se han realizado numerosas investigaciones cuyo propósito ha sido desarrollar un sistema de diagnóstico automático simplificado basado en un menor número de señales y en sistemas portables, reduciendo así el número de pacientes que participan en estudios polisomnográficos, y el tiempo medio de diagnóstico [8-10]. Para ello se ha tenido en cuenta que, a pesar de que la apnea del sueño es un evento respiratorio, sus efectos son claramente observables en otros sistemas periféricos. Por esta razón, existe la posibilidad de detectar apneas basándonos en características extraídas de la señal electrocardiográfica, que registra la actividad eléctrica del corazón, y de la saturación de oxígeno en sangre. Estos métodos resultan poco invasivos, sencillos, económicos y especialmente adecuados para realizar un cribado inicial, lo cual contribuye a la disminución de las listas de espera para acceder a la polisomnografía. De esta forma, se garantiza que un mayor número de personas pueda acceder a una evaluación de su patología sin tener que desplazarse al hospital, lo que resulta especialmente importante en el caso de personas con movilidad reducida.

La señal del electrocardiograma (ECG) y la saturación de oxígeno en sangre a nivel periférico (SpO2) son especialmente adecuadas para este fin, debido a las consecuencias que las apneas producen en los sistemas cardiovascular y cardiorespiratorio, y en el sistema nervioso autónomo (SNA) [11-12]. En lo que concierne a la señal ECG, las apneas ocasionan, entre otros, un incremento en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (*Heart Rate Variability* (HRV)), que se traduce en una serie de periodicidades que son detectables a través del análisis digital de la señal ECG. Por otro lado, las apneas

producen desaturaciones de oxígeno en sangre, cuya detección puede contribuir notablemente a la mejora de las tasas de clasificación de minutos con y sin apnea. La forma más habitual de medir la saturación de oxígeno es a través de pulsioxímetros, que es un método no invasivo, rápido y fiable. Este dispositivo registra el porcentaje de hemoglobina saturada con oxígeno a nivel periférico [13]. Una de las grandes ventajas de estas señales es que se pueden registrar fácilmente con sistemas *wearable* y portables. Los recientes avances tecnológicos han hecho posible que existan pulsioxímetros y monitores ECG comercialmente disponibles que soportan comunicaciones Bluetooth [14-17]. Esta característica permite la transmisión continua de datos a un ordenador, *smartphone* o *tablet*, y, por tanto, el análisis en tiempo real de las señales.

Con respecto a la señal de saturación de oxígeno, es importante destacar que, en teoría, debería aportar mucha información en aquellos pacientes que sufren una desaturación importante en los momentos apneicos. El problema es que, aunque lo habitual es que los pacientes presenten desaturaciones durante las pausas respiratorias, hay algunos en los que se mantienen los valores de SpO2 estables. En estos casos es interesante comprobar el patrón que muestra la señal ECG.

1.2. Antecedentes y estado del arte

Dado que el OSAS es considerado un problema de salud pública, a lo largo de los últimos 20 años se han llevado a cabo diferentes estudios en este contexto con dos objetivos fundamentales: el diagnóstico automático de la apnea del sueño (clasificación por registro o por paciente), y la detección en tiempo real de eventos apneicos durante el sueño (clasificación por segmentos o cuantificación).

Los diferentes métodos propuestos difieren en el tipo de señal que analizan, y la información que extraen de las mismas. Algunos de ellos realizan el estudio del sonido generado por el paciente [18-20], ya que con frecuencia la apnea del sueño va acompañada de ronquidos severos. Otros estudian el flujo de aire y las señales de los movimientos torácicos y abdominales [21], e incluso algunos autores realizan el análisis de la voz con fines diagnósticos [22-23]. Sin embargo, la mayoría de los estudios incluyen el reconocimiento de patrones estadísticos basado en características extraídas del ECG de una sola derivación [24-63] y de la señal de saturación de oxígeno en sangre [9-10, 64-108]. En pocos casos, se han combinado estas dos últimas señales [8, 12, 15, 109-113].

El análisis del estado del arte se centrará en aquellos estudios de la literatura en los que la extracción de características se realiza a partir de las dos señales más populares para este propósito: el ECG de una sola derivación y la SpO2, que son, además, las señales en las que se centra la presente tesis.

En lo que se refiere al ECG, existe una gran variedad de técnicas de extracción de características que se han aplicado para detectar los patrones patológicos asociados a la apnea del sueño. La mayoría de los métodos propuestos en la literatura para la detección de apneas a través del ECG introducen características derivadas de la HRV [24-28, 30-58, 60-61, 63, 114]. No obstante, aunque en menor medida, también hay autores que analizan la señal respiratoria que se deriva del ECG (*ECG Derived Respiratory Signal* (EDR)), [25, 30, 35, 38, 40, 42, 44, 46-48, 50-51, 53, 58-60, 62, 114], o sus características morfológicas [25, 28, 34, 38-39, 41, 59, 62, 114].

En lo que concierne a la HRV, se ha propuesto el análisis lineal para detectar información sobre las periodicidades que se producen en presencia de apnea [27, 31, 38]. Asimismo, se han introducido métodos no lineales al objeto de detectar los complejos mecanismos de control respiratorio y autonómico que interactúan en la regulación de la función cardiaca [12, 31, 37, 58, 115-116]. La utilidad de los métodos no lineales en este contexto se debe fundamentalmente a que el sistema cardiovascular y, por extensión la HRV, son considerados dinámicos, no lineales y no estacionarios [117-118].

Destacamos, por su relevancia, algunos de los estudios realizados en los que la detección de apneas se realiza a partir del análisis de la HRV. Schrader et al. [27] estudiaron las componentes espectrales de la HRV usando transformada de Fourier y wavelet. Penzel et al. [31] compararon la capacidad del análisis espectral y del análisis de fluctuación sin tendencia (Detrended Fluctuation Analysis (DFA)) para identificar la variabilidad cíclica de la frecuencia cardiaca (Cyclical Variation of Heart Rate (CVHR)) en la apnea del sueño. Al objeto de evaluar la complejidad de la señal HRV, Al-Angari et al. [37] introdujeron la Sample Entropy (SamEn). Mendez et al. [38] extrajeron parámetros temporales y espectrales de los intervalos RR, y el área del pico R, por medio de un modelo autorregresivo variante en el tiempo. También compararon las prestaciones del sistema cuando la apnea del sueño se detecta aplicando Empirical Mode Decomposition (EMD) vs. análisis wavelet [46]. Shiau et al. [116] introdujeron un método no lineal en el dominio temporal para reconocer OSA a partir de los cambios en la HRV. Ravelo-García et al. [54] evaluaron la inclusión de variables de dinámica simbólica para el screening de la apnea del sueño. Gutiérrez-Tobal et al. [58] aplicaron la entropía espectral y la entropía multiescala al análisis de señales HRV en apnea del sueño, haciendo hincapié en las diferencias debido al género de los sujetos bajo estudio. Las Hermite basis functions fueron utilizadas por Sharma et al. [62] con el objetivo de desarrollar una técnica para la detección de la apnea del sueño utilizando solo el ECG. Song et al. [60] propusieron por primera vez un método para la detección del OSAS basado en el ECG que consideraba la dependencia temporal se las señales segmentadas. Para ello introdujeron los modelos ocultos de Markov. Además, diversos autores han empleado el análisis de cuantificación de recurrencias (Recurrence Quantification Analysis (RQA)) en la HRV en este mismo contexto. Maier and Dickhaus [115] fueron los primeros en

hacerlo. En concreto, compararon los resultados obtenidos con análisis de recurrencias y técnicas espectrales. Le et al. [50] combinaron las medidas RQA con la densidad espectral de potencia, obtenidas a partir de los intervalos RR, y emplearon una máquina de vectores soporte (*Support Vector Machine* (SVM)) para detectar los eventos apneicos. Karandikar et al. [51] aplicaron RQA a las señales HRV y EDR, y llevaron a cabo diferentes combinaciones para evaluar el sistema de clasificación. Nguyen et al. [53], sin embargo, solo aplicaron RQA a la señal HRV, y utilizaron por primera vez el método del número fijo de vecinos cercanos (*Fixed Amount of Nearest Neighbours* (FAN)) como criterio para la selección de la distancia umbral en el ámbito de la apnea del sueño. De esta forma, intentaban capturar mejor la dinámica de la frecuencia cardiaca asociada al OSAS. Por último, Cheng et al. [119] aplicaron una versión modificada de RQA a la apnea del sueño.

En lo relativo al uso de la señal SpO2 para la detección del OSAS, también se han realizado una serie de trabajos que tienen como finalidad profundizar en el conocimiento de la dinámica oximétrica asociada a la apnea del sueño, permitiendo así mejorar la capacidad diagnóstica de la monitorización nocturna de la saturación de oxígeno. Algunos de los trabajos proponen la búsqueda de patrones temporales del OSAS [10, 93, 96-97, 103, 105], otros introducen análisis espectral para detectar el pico que está presente normalmente en la banda de frecuencias 0.010 a 0.033 Hz durante una apnea [10, 73, 83, 95, 99, 103], y en algunos casos, también se han introducido técnicas más sofisticadas, tales como el análisis no lineal [10, 80-82, 96, 103]. Los primeros estudios que se centraron en la detección de apneas a través de la señal SpO2, utilizaron los índices oximétricos temporales más convencionales: 1) índice de variabilidad de la saturación (índice delta), 2) índice de desaturación de oxígeno (Oxygen Desaturation Index (ODI), número de desaturaciones de oxígeno por hora, por debajo de un determinado umbral; valores comunes para el umbral son 2%, 3% o 4% de caída con respecto al nivel de referencia, resultando en ODI2, ODI3 y ODI4, respectivamente) o 3) tiempo acumulado (Cumulative Time (CT)) que la señal permanece por debajo de un nivel de saturación determinado, por ejemplo, 80 % (CT80) o 90% (CT90) [64, 66, 68-69, 72, 78, 120]. Sin embargo, estas características no son adecuadas para el análisis en tiempo real, ya que solo identifican a los pacientes con OSAS a partir del registro nocturno completo. Otra limitación del análisis temporal está relacionada con la ausencia de umbrales estandarizados que definan la patología [99]. Además, en lo que se refiere a su capacidad diagnóstica, sus resultados son pobres, ya que presentan altas especificidades, pero bajas sensibilidades. [71, 77]. En algunos trabajos más recientes, estos índices convencionales han sido incluidos al objeto de comparar sus prestaciones con las obtenidas con nuevas técnicas [10]. Zamarrón et al. [73] fueron los primeros autores en introducir el análisis espectral en este contexto. Concluyeron, al igual que la mayoría de autores que han aplicado estas técnicas, que, en general, el análisis espectral, y en particular, los contenidos frecuenciales en la banda de frecuencias de apnea (0.010 a 0.033 Hz), son especialmente adecuados para la detección de eventos

respiratorios [87, 91]. Dentro de las características espectrales, dos destacan especialmente: la amplitud de pico (*Peak Amplitude* (PA)) y la potencia relativa (*Relative* Power (PR)) de la banda de frecuencia de apnea, es decir, la razón entre el área encerrada por la función de densidad espectral de potencia en esta banda y la potencia total del registro de SpO2 [10, 73, 87-88, 90-92]. Más allá de las características temporales y espectrales clásicas, también hay estudios que proponen el uso de estadísticos en el dominio temporal y frecuencial [91-92]. Álvarez et al. [92] lograron con la varianza, dentro de los estadísticos temporales, los mejores resultados en la evaluación individual de características. Además, tras el análisis multivariable y la selección de características, la varianza y la PR, una variable espectral clásica, fueron incluidas en el conjunto final de características. Concluyeron que las variables más comúnmente obtenidas en el análisis espectral presentan, en general, mejores prestaciones que otros métodos propuestos en la literatura. Sin embargo, también determinaron que los estadísticos en el dominio frecuencial presentan peores resultados. En cuanto a las características no lineales que se han aplicado al estudio de la señal SpO2 para la detección de la apnea del sueño, se han considerado los parámetros de Poincaré [89, 103], la entropía aproximada (Approximate Entropy (ApEn)) [81-82, 84-85, 87, 90, 94, 96, 103], la SamEn [98, 121], la medida de tendencia central (Central Tendency Measure (CTM)) [9, 10, 80, 84-85, 87, 90, 92, 94, 96, 98, 103] y la complejidad de Lempel-Ziv (Lempel-Ziv Complexity (LZC)) [9, 10, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 96, 98, 103].

En los trabajos que combinan la señal ECG y la señal SpO2 [8, 15, 109-113], se pueden distinguir dos grupos. Los primeros están enfocados a la estimación del índice de apneahipopnea (Apnea-Hypopnea Index (AHI)) y, por tanto, al diagnóstico del OSAS (clasificación por pacientes) [15, 109]. Raymond et al. [109] estimaron el número de microdespertares relacionados con eventos respiratorios, contando el número de despertares (evaluados basándose en los cambios detectados en la HRV que coincidían con un aumento en la señal oximétrica). De esta forma, obtuvieron un índice, hora a hora, de dichos eventos, que definieron como índice de alteración cardiaca-oximétrica (Cardiac-Oximetry Disturbance Index (CODI)). La correlación entre el CODI y el AHI también fue evaluada en este estudio. LaFleur et al. [15] introdujeron un algoritmo automático para detectar la presencia del síndrome del QT largo (Long QT Syndrome (LQTS)), que se asocia con el OSAS. El algoritmo de detección del LQTS estaba basado en la Daubechies D4 wavelet filter transform. Asimismo, propusieron un sistema para correlar la señal ECG y los datos SpO2, y obtener una AHI estimada. El segundo grupo de estudios lleva a cabo un análisis en tiempo real con el objetivo de detectar episodios apneicos minuto a minuto (clasificación por segmentos) [8, 110-113]. Un ejemplo de ello es el trabajo realizado por Heneghan et al. [8], que además de estimar la ocurrencia de apneas minuto a minuto, estiman el AHI a partir del número de minutos apneicos detectados por paciente. Estos autores aplican características y estadísticos en el dominio temporal, tanto para la señal extraída del ECG, como para la señal de oximetría.

En cada trama, las características obtenidas de ambas señales se combinan para decidir sobre la presencia o no de apnea. De Chazal et al. [110] proponen un algoritmo para identificar segmentos normales y apneicos, y clasifican los patológicos en una de las seis clases posibles: apnea obstructiva, mixta o central, e hipopnea obstructiva, mixta o central. Al igual que Heneghan et al., estiman el AHI de cada paciente a partir de esta clasificación por segmentos. Para la señal cardiaca se utilizan características de los dominios temporal y frecuencial, y para la oximetría, solo parámetros del dominio temporal. El mismo tipo de características fueron introducidas por Shi et al. [111]. En su trabajo, clasificaron los eventos como apneicos o no apneicos, y compararon las prestaciones del sistema cuando el vector de características se generaba solo a partir de la señal cardiaca, o solo a partir de la señal de oximetría. Sin embargo, en el sistema introducido por Xie et al. [112] se analizaba el rendimiento del método propuesto utilizando ambas señales de forma individual, y de forma conjunta. En concreto, las características extraídas de la HRV y de la EDR se basaban en los dominios temporal y frecuencial. Para la señal SpO2 se introdujeron variables basadas en estadísticos básicos y métodos no lineales.

1.3. Objetivos de la tesis

Esta tesis, enmarcada en un contexto multidisciplinar, tiene fundamentalmente tres objetivos globales. En primer lugar, profundizar en la caracterización de los procesos fisiológicos subyacentes en el síndrome de la apnea obstructiva del sueño empleando técnicas de procesado digital de la señal. En segundo lugar, contribuir a la simplificación de los métodos diagnósticos empleados para esta enfermedad. Y, por último, aplicar la detección de eventos apneicos a lo largo del tiempo para mejorar el tratamiento de los pacientes, permitiendo adoptar medidas correctivas que disminuyan el número de apneas y, si se producen, que acorten su duración [102].

Con respecto al primer objetivo, es necesario tener en cuenta que, a pesar de todo el trabajo que se ha realizado en torno al análisis de las señales ECG y SpO2 en el contexto de la detección de la apnea del sueño, no existe aún un modelo definido que describa la compleja dinámica de los sistemas cardiovascular y respiratorio cuando se produce una apnea. Esta es la razón por la que consideramos que existe un amplio margen para profundizar en la caracterización de los procesos fisiológicos asociados a esta patología, y para explorar nuevas variables que nos permitan extraer tanta información como sea posible de ambas señales.

En lo que se refiere a los otros dos objetivos, partimos de la premisa de que las señales electrocardiográfica y oximétrica contienen información útil que podría ser empleada con fines diagnósticos y para la detección de episodios apneicos. Entendemos, en este sentido, que una mejor caracterización de los eventos respiratorios del sueño a partir de variables extraídas de un conjunto reducido de señales, nos permitirá proponer nuevos algoritmos de reconocimiento automático de apneas de bajo coste. Esto se debe

al hecho de que, conocer las variables que mejor definen el comportamiento del sistema subyacente, también nos permitirá diseñar sistemas de clasificación de apneas que aprovechen el poder discriminante de las mejores características. Además, que el diagnóstico del OSAS se pueda realizar de manera automática evitaría el factor subjetivo que se introduce en los sistemas polisomnográficos debido a la intervención humana en la toma de decisiones.

Los objetivos específicos serían los siguientes:

- Profundizar en la caracterización de la regulación cardiovascular que se produce en la apnea del sueño mediante el estudio de diferentes técnicas de extracción de características de la señal electrocardiográfica, ya que la inclusión de variables de distinta naturaleza puede contribuir a un mejor entendimiento del proceso fisiológico.
- 2. Extraer información significativa de la señal SpO2 al objeto de evaluar su capacidad para discriminar entre minutos apneicos y no apneicos.
- Analizar el efecto conjunto de ambas señales, ECG y SpO2, evaluando especialmente si la introducción de la HRV puede mejorar las prestaciones obtenidas con la señal oximétrica, principalmente en aquellos pacientes que no presentan un claro patrón desaturador durante las apneas.
- 4. Evaluar los sistemas desde el punto de vista de la cuantificación, y de la clasificación global de pacientes.

1.4. Contribuciones y resultados

Durante el desarrollo de la presente tesis se han obtenido una serie de resultados que han sido publicados en diversos congresos y revistas que se muestran en la tabla 1.1. A continuación se realiza un breve resumen de cada una de las contribuciones en orden cronológico.

En la primera contribución a congreso [122], se realizaba el análisis de la HRV a través de la serie RR para detectar minutos apneicos. La base de datos sobre la que se trabajó fue la 'Apnea-ECG' de Physionet. La extracción de características estaba basada en los coeficientes cepstrum, y se seleccionó el rango de coeficientes que resultaba más adecuado para modelar el sistema. En concreto, se tomaron los primeros 40 coeficientes. En lo que se refiere a los clasificadores, se aplicó análisis discriminante lineal (*Linear Discriminant Analysis* (LDA)) y SVM, resultando SVM ligeramente superior en cuanto a prestaciones. Dentro del congreso, este trabajo fue seleccionado para ser publicado en un *Lecture Notes* de Springer, donde apareció una versión ampliada [123].

En [124], también se obtuvieron los coeficientes cepstrum a partir de las series RR extraídas de las señales ECG de la base de datos 'Apnea-ECG'. Sin embargo, en este trabajo, el objetivo era descubrir los coeficientes cepstrum con mayor poder discriminante en el

proceso de clasificación de minutos apneicos y no apneicos aplicando un algoritmo de selección de características hacia delante. De esta forma, también era posible mejorar la caracterización del sistema, dado que se obtenían los coeficientes que más información extraían sobre los patrones del ritmo cardiaco en presencia del OSAS. Los clasificadores introducidos en esta ocasión fueron: LDA y análisis discriminante cuadrático (*Quadratic Discriminant Analysis* (QDA)), y se obtuvieron resultados muy similares, aunque la sensibilidad resultó mayor en QDA. En ambos casos, si bien el número de coeficientes seleccionados fue elevado, se evidenció la importancia de los coeficientes 4 y 15, relacionados con la arritmia sinusal respiratoria, y con la muy baja frecuencia presente durante las apneas, respectivamente.

Tipo de contribución	Fecha	Nombre	Referencia
Congreso	2013	International Conference on Computer Aided	[122]
internacional		Systems Theory (EUROCAST)	l
Revista	2013	Lecture Notes in Computer Science	[123]
		(SJR – 0.332)	l
Congreso	2013	Computers in Cardiology	[124]
internacional			1
Congreso	2014	Internacional Work Conference on Bio-inspired	[125]
internacional		Intelligence (IWOBI)	l
Congreso	2014	Computers in Cardiology	[126]
internacional			1
Revista	2015	Entropy	[12]
		(Q2 - 1.743)	l
Revista	2017	Computers in Biology and Medicine	[127]
		(Q2 - 1.836)	l
Revista	2018	Plos One	[128]
		(Q1 – 2.806)	l

 Tabla 1.1.
 Contribuciones en congresos y revistas durante el desarrollo de la tesis.

En la siguiente contribución [125] se empleó la misma base de datos que en los trabajos anteriores, pero se extrajeron dos señales a partir del electrocardiograma, en concreto, la HRV y la EDR. El vector de características de la HRV estaba compuesto por la entropía de permutación (*Permutation Entropy* (PE)), medida no lineal que permite cuantificar la complejidad de la serie RR, y los 20 primeros coeficientes cepstrum. De la señal EDR se extrajo su información espectral a través de un banco de filtros. Tras aplicar un procedimiento de selección de características, el conjunto de variables seleccionadas se introdujo en un clasificador basado en regresión logística (*Logistic Regression* (LR)). Los mejores resultados se obtuvieron combinando 41 características de los diferentes tipos disponibles.

El siguiente trabajo [126] se centró de nuevo en la HRV, estudiada dentro de la misma base de datos. Sin embargo, en esta ocasión la técnica de extracción de características que se deseaba evaluar era la DFA, que se combinó a su vez con los coeficientes cepstrum y el banco de filtros. Los clasificadores empleados para detectar eventos apneicos fueron QDA y LR, y se pudo comprobar la mejoría que se producía en las prestaciones del sistema cuando se añadía la DFA.

En el siguiente artículo [12], el objetivo era profundizar en las prestaciones ofrecidas por la entropía de permutación como técnica de extracción de características de la HRV en el contexto de la apnea del sueño. El objetivo concreto era la detección de eventos apneicos. En este trabajo, al igual que en los anteriores, se empleó la base de datos de Physionet, 'Apnea-ECG'. Los resultados se compararon con los obtenidos a través de otras técnicas, en concreto, los coeficientes cepstrum de la HRV y el banco de filtros aplicado a la EDR. También se evaluó la posibilidad de combinar todas estas características. Los clasificadores utilizados fueron QDA y LR. Con ambos se obtuvieron resultados similares, y se pudo constatar que la introducción de la entropía de permutación mejoraba las prestaciones del sistema, si se comparaban con las obtenidas con el resto de características utilizadas de forma individual.

En el trabajo expuesto en [127] se introdujo un sistema de caracterización de la apnea del sueño y de clasificación de eventos apneicos basado en un proceso de selección de características de la HRV. El objetivo final era profundizar en la caracterización del sistema subyacente en el OSAS desde el punto de vista de la frecuencia cardiaca. Para ello se introdujeron variables lineales y no lineales, en particular, coeficientes cepstrum, un banco de filtros y la DFA. La clasificación de episodios apneicos se realizó mediante clasificadores basados en LR, LDA y QDA. Al contrario que en los casos anteriores, se utilizaron dos bases de datos, Physionet, y una base de datos suministrada por el Hospital Universitario Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria. Los resultados mejoraron los obtenidos en trabajos anteriores con un número considerablemente menor de características. El hecho más destacado es que las características seleccionadas, que son las que mejor describen los procesos fisiológicos asociados a la apnea del sueño, eran comunes a las dos bases de datos. Esto indica que las conclusiones obtenidas eran potencialmente generalizables. Las mejores prestaciones se alcanzaron cuando los tres tipos de características se introdujeron de manera conjunta. En concreto, resultaron especialmente relevantes los dos primeros filtros del banco de filtros, el primer coeficiente cepstral y la primera variable DFA.

Por último, el estudio presentado en [128] profundizó en la caracterización de la apnea del sueño aplicando RQA a la señal HRV. En concreto, se plantearon dos objetivos. En primer lugar, se buscaban valores de referencia para los parámetros de configuración necesarios cuando se aplica esta técnica, dado que no existe acuerdo global sobre el conjunto más adecuado en el análisis de la HRV en el ámbito del OSAS. Esto resulta especialmente relevante, ya que los parámetros están directamente relacionados con la
estructura del sistema que pretenden describir. En segundo lugar, se introdujeron, no solo las medidas RQA más comúnmente usadas, sino otras variables RQA que no habían sido empleadas anteriormente para el estudio de la apnea del sueño. De esta forma, se deseaba descubrir cuáles describían mejor los patrones RR presentes durante los eventos apneicos. Las variables elegidas tras el proceso de selección de características fueron introducidas en un clasificador LDA. En este caso, se utilizaron las dos mismas bases de datos que en el trabajo anterior, y los resultados obtenidos fueron mejores que los de estudios previos.

1.5. Estructura de la memoria

La memoria de la presente tesis se estructura en siete capítulos con los contenidos que se indican a continuación.

En el presente capítulo (capítulo 1) se realiza la introducción de la tesis. En él se plantea la motivación y la descripción del problema que se aborda en este estudio. Asimismo, se describe el estado del arte que permite contextualizar el trabajo realizado. Posteriormente, se indican los objetivos de esta tesis. Y, por último, se muestran las contribuciones publicadas durante su realización.

En el capítulo 2 se introduce la patología que conforma el eje central de la tesis, el síndrome de la apnea obstructiva del sueño. En concreto, se describe cómo afectan los episodios apneicos a la señal HRV y a la saturación de oxígeno en sangre. Finalmente, se analizan los procedimientos tradicionales de diagnóstico de esta enfermedad, y se plantean métodos alternativos de diagnóstico basados en el análisis automático de señales fisiológicas.

El capítulo 3 está dedicado a la descripción de los materiales y métodos comunes a los tres trabajos que se exponen en los capítulos siguientes (capítulos 4, 5 y 6). En particular, se presentan las bases de datos utilizadas, el preprocesado que se aplica a las señales HRV y oximétrica, las técnicas de extracción de características empleadas para sendas señales, los clasificadores y el algoritmo de selección de características.

Los capítulos 4, 5 y 6 contienen los estudios realizados en esta tesis. Cada uno de los capítulos dispone de una introducción, en la cual se describe el objeto de análisis, una sección de métodos y materiales, en la que se detallan las cuestiones específicas de cada uno de los trabajos, un apartado de resultados y uno de discusión.

Finalmente, en el capítulo 7 se exponen las conclusiones y las líneas futuras. El documento finaliza con la bibliografía.

CAPÍTULO 2:

Síndrome de la apnea obstructiva del sueño y su diagnóstico

Este capítulo tiene como objetivo describir las características básicas de esta patología y exponer los métodos diagnósticos existentes.

2.1. Definición y características del OSAS

Clínicamente se definen tres tipos de apneas del sueño: obstructiva, central y mixta, dependiendo del esfuerzo respiratorio que se produce durante los episodios apneicos. En la apnea central del sueño (*Central Sleep Apnea* (CSA)), este está ausente o inhibido, y las vías respiratorias están abiertas. Sin embargo, en la apnea obstructiva del sueño (*Obstructive Sleep Apnea* (OSA)), las vías aéreas están colapsadas, y el flujo de aire queda interrumpido, no obstante, el esfuerzo respiratorio continúa. La apnea del sueño mixta se caracteriza por la presencia de ambos tipos (CSA y OSA). Es frecuente ver CSA en pacientes OSAS, sin embargo, no es usual encontrar clínicamente casos de CSA puras. Dado que el OSAS es el que presenta mayor prevalencia [1], los estudios que se realizan en torno a esta temática se suelen concentrar en este tipo de apnea del sueño.

La severidad del OSAS se mide en función del AHI, que representa el número medio de pausas respiratorias por hora. Para distinguir entre apnea e hipopnea, es necesario conocer si la interrupción del flujo de aire es completa (reducción del flujo de aire \ge 90%) o parcial (reducción del flujo de aire \ge 30%), respectivamente. Ambas presentan una fisiopatología similar y, en general, tienen las mismas consecuencias en los pacientes [129]. En los dos casos, la interrupción del flujo de aire dura al menos 10 s. Para que la hipopnea sea definida como tal, esta debe ir acompañada de una desaturación de oxígeno \ge 3%, o bien de un despertar [130]. Valores de AHI inferiores a 5, son considerados normales. Sin embargo, los pacientes con AHIs mayores que ese valor son diagnosticados del OSAS y clasificados de acuerdo con los siguientes rangos: [5,15): OSAS leve; [15, 30): OSAS moderado; y > 30: OSAS severo.

Durante un episodio de apnea obstructiva, los músculos respiratorios, abdominales y torácicos, producen un esfuerzo mecánico con el objetivo de combatir la oclusión de las vías respiratorias y reestablecer el flujo de aire. Sin embargo, debido a la obstrucción, el esfuerzo no suele ser productivo, y se produce una caída en el nivel de oxígeno en sangre y, como consecuencia, el esfuerzo muscular se incrementa en respuesta a la hipoxia, hasta que se produce un microdespertar o *arousal*, que restaura la respiración normal. Este microdespertar suele ser de corta duración (entre 3 y 5 segundos) y el paciente no es consciente de ellos. En etapas moderadas y severas de la enfermedad pueden producirse apneas cientos de veces durante una sola noche.

2.2. La señal electrocardiográfica y efectos del OSAS sobre la HRV

La señal electrocardiográfica (ECG) registra la actividad eléctrica del corazón que se produce en cada latido cardiaco (ver figura 2.1). Las diferentes ondas que se pueden observar se corresponden con la propagación del impulso cardiaco, que se origina en el nodo sinoauricular, a través de un complejo sistema de conducción situado en el corazón.



Fig 2.1. Señal ECG. (Fuente: Empendium. Capturado: 3 de marzo, 2018, de https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.V.25.1.1.)

Esta señal es adecuada para la detección de eventos respiratorios, ya que está modulada por el sueño, la respiración y el SNA. Dentro de esta señal, la información relativa a la frecuencia cardiaca es especialmente útil para la detección del OSAS por los efectos que las apneas producen sobre la HRV [31, 41, 130-132].

La HRV normal está basada en la regulación neurológica autónoma del corazón y del sistema circulatorio, y los cambios que se producen reflejan los efectos de los factores fisiológicos que modulan el ritmo cardiaco normal [131]. Durante el sueño normal, el control simpático y parasimpático produce unas oscilaciones periódicas en la HRV, denominadas arritmia sinusal respiratoria (Respiratory Sinus Arrythmia (RSA)), debidas a las fases respiratorias [130]. En concreto, se produce un incremento de la frecuencia cardiaca durante la inhalación como consecuencia de la actuación del sistema nervioso simpático, y un decremento de la misma durante la espiración, debido al efecto inhibitorio del sistema parasimpático. Esta información periódica se puede observar en torno a 0.25 ciclos/pulso, y todas las componentes espectrales de la HRV se encuentran entre 0 y 0.5 ciclos/pulso. Además, existe una sincronización de fase cardiorespiratoria (Cardiorespiratory Phase Synchronization (CRPS)) que define el acoplamiento entre el ritmo cardiaco y la respiración. Algunos autores han abordado este tema, y han concluido que esta sincronización puede cambiar de acuerdo con diversas condiciones fisiológicas, por ejemplo, en diferentes etapas del sueño o edades [133-134], y que la 'dirección de acoplamiento' es desde la respiración hacia los latidos cardiacos. Bartsch et al. demostraron que tanto la RSA como la CRPS representaban diferentes aspectos de la interacción cardiorespiratoria [134]. A todas estas cuestiones hay que añadir que, durante el sueño, la dinámica y la complejidad de la HRV se modifica [41, 135-136].

Sin embargo, durante un episodio apneico se produce un incremento en el control simpático del sistema cardiovascular que modifica el patrón de oscilación, lo cual conduce al fenómeno denominado variación cíclica de la frecuencia cardiaca (CVHR)) [132]. Este proceso conduce a una bradicardia que comienza tras la interrupción del flujo de aire, y continúa durante la obstrucción, hasta que el individuo despierta. En este momento se restaura la respiración normal y comienza la taquicardia refleja. Este patrón de bradicardias y taquicardias se ha atribuido al control parasimpático de la frecuencia cardiaca durante el sueño, interrumpido por la activación simpática, que provoca el despertar [31, 131-132, 135]. Todo lo anterior deriva en un incremento de la HRV [137], hiperactividad del sistema simpático [138], y pérdida de complejidad [137]. La CVHR produce componentes espectrales en torno a 0.02 ciclos/pulso debido a la repetición de las apneas [41]. Sin embargo, otros autores, como Acharya et al., consideran que este fenómeno se puede encontrar en un rango definido entre 0.01 y 0.05 ciclos/pulso [131], es decir, en la banda de muy baja frecuencia (*Very Low Frequency* (VLF)).

Por último, es importante destacar que la HRV no solo se ve afectada por las apneas, sino que existen numerosos factores, tales como las etapas del sueño, otras

enfermedades o determinados medicamentos, que podrían enmascarar los patrones de CVHR [31].

2.3. La saturación de oxígeno y efectos del OSAS sobre la SpO2

La hemoglobina es una proteína de la sangre, cuya principal propiedad es su capacidad para combinarse con el oxígeno, de tal forma que lo transporta desde los pulmones a los tejidos, donde lo libera para que sea utilizado por las células. Un pequeño porcentaje de oxígeno circula también disuelto en el plasma. El porcentaje de saturación de la hemoglobina aporta información sobre la cantidad de oxígeno que está combinado con la hemoglobina frente a la capacidad de oxígeno de la hemoglobina, que representa la cantidad de oxígeno que se combina con la hemoglobina a presiones parciales de oxígeno elevadas (PO_2). La representación gráfica de cómo varía el porcentaje de saturación de la hemoglobina en función de los cambios en la PO₂ se realiza a través de la curva de disociación de la hemoglobina (ver figura 2.2), que muestra una forma sigmoidea. En ella se puede observar que, para una PO₂ normal en sangre arterial de 95 mmHg, el porcentaje de saturación es del 97%. Una PO₂ entre 70 y 100 mmHg produce pocos cambios en la cantidad de oxígeno captado por la hemoglobina, lo cual se observa en la zona plana de la curva. Para valores entre 10 y 40 mmHg, la curva indica que pequeñas variaciones en la PO₂ producen grandes variaciones en la saturación de la hemoglobina. Este comportamiento se debe a que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno no es la misma en todo el rango de PO₂. Fisiológicamente, la parte superior de la curva (zona más plana) indica que pequeñas disminuciones de la PO2 del gas alveolar apenas afectan a la cantidad de oxígeno en la sangre arterial y, por tanto, a la cantidad de oxígeno disponible en los tejidos. Por otro lado, el comportamiento que se produce en la sección más vertical de la curva permite que los tejidos periféricos puedan extraer gran cantidad de oxígeno de la sangre con pequeñas disminuciones de la PO₂ tisular.



Fig 2.2. Curva de disociación de la hemoglobina. (Fuente: PneumoWiki. Capturado: 3 marzo, 2018, de http://es.pneumowiki.org/mediawiki/index.php/Pulsioximetria).

Sin embargo, esta curva puede sufrir desplazamientos hacia la derecha y hacia la izquierda en función de la cantidad de dióxido de carbono (CO₂), de la temperatura, del pH y del 2-3 difosfoglicerato (*2-3 Diphosphoglycerate* (2-3 DPG)), entre otros. Si el CO₂, la temperatura o el 2-3 DPG aumentan, o el pH disminuye, se produce un desplazamiento hacia la derecha, indicando que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno ha disminuido, y favoreciendo, por tanto, la liberación del mismo en los tejidos. El aumento del 2-3 DPG se produce en situaciones de hipoxia, de tal forma que este se coloca dentro de la hemoglobina, haciendo así a la hemoglobina menos afín al oxígeno. En lo que se refiere al pH, un descenso de su valor está vinculado con un aumento de la concentración de CO₂. Si las condiciones son las contrarias, el desplazamiento es hacia la izquierda, y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno estará aumentada [139].

Como ya se indicó en la introducción, la forma habitual de medir la saturación de oxígeno transportado por la hemoglobina (SpO2) es a través de un pulsioxímetro, que es un sensor en forma de pinza que se coloca en el dedo del paciente. Los aparatos disponibles en la actualidad son muy fiables en el rango de valores comprendido entre 80 y 100%, pero su fiabilidad disminuye para cifras menores. Si bien son muy útiles porque permiten monitorizar la SpO2 de forma continua y no invasiva, también presentan ciertas limitaciones, ya que las lecturas pueden ser erróneas en diferentes circunstancias, por ejemplo, en pacientes con anemia severa o con mala perfusión periférica debida a frío ambiental, hipotensión o vasoconstricción periférica, en presencia de luz ambiental intensa, por interferencias con otros aparatos eléctricos o por movimientos del paciente, entre otros.

La información contenida en la señal SpO2 resulta muy útil para la detección de apneas, dado que nos permite realizar un seguimiento de las variaciones que tienen lugar habitualmente durante los episodios apneicos. De hecho, el equipo de trabajo de la Academia Americana de Medicina de Sueño (*American Academy of Sleep Medicine* (AASM) *Task Force*) [140] incluye la saturación de oxígeno como una de las condiciones que caracteriza los eventos de apnea/hipopnea en el OSAS. En este sentido, existen estudios previos que también corroboran la utilidad de la señal SpO2 en el diagnóstico del OSAS. [141].

El nivel de SpO2 en adultos sanos varía entre 96% y 99%, y tiene la tendencia a mantenerse constante, variando ligeramente con la edad. En cualquier caso, es independiente de la etnia, el género o el peso [75, 85]. La repetición de eventos apneicos normalmente conduce a hipoxias (valores de SpO2 inferiores al 90%) e hipercapnias (elevación anormal en la concentración de dióxido de carbono en la sangre arterial) de forma recurrente. Estas provocan a su vez despertares por incremento del estímulo ventilatorio [142-143] y la activación de una respuesta por estrés oxidativo [144-145], responsable en gran medida de la generación de enfermedades cardiovasculares [144]. De esta forma, las pausas respiratorias en el OSAS resultan habitualmente en episodios

hipoxémicos que pueden ser detectados a través de una disminución de la SpO2. Esta caída comienza de 10 a 30 s después del principio del episodio apneico (desaturación lenta), y la recuperación comienza normalmente poco después de que finalice la hipoventilación (resaturación rápida) [146]. Todo este proceso tiene consecuencia que los registros oximétricos de los pacientes que padecen OSAS se vuelvan más irregulares, con morfología típica en forma de dientes de sierra [99]. Por otro lado, un evento apneico puede durar entre 30 segundos y 2 minutos, incluyendo el despertar, y la repetición de estos episodios conduce a desaturaciones de oxígeno cíclicas que tienen lugar con la misma periodicidad. De esta forma, la potencia de la señal en la banda de frecuencias limitada por 0.01 y 0.033 Hz suele ser mayor en pacientes OSAS [90], y resulta especialmente interesante para el diagnóstico [83].

Sin embargo, la señal SpO2 también presenta un importante inconveniente, dado que, en general, tiene una alta especificidad para la apnea del sueño, pero la sensibilidad es normalmente menor [71, 109, 147]. La razón para ello es que no todas las pausas respiratorias van acompañadas de desaturaciones de oxígeno obvias, especialmente cuando son cortas [110, 148-149]. Por otro lado, también es importante tener en cuenta que las desaturaciones también se pueden producir debido a otras enfermedades pulmonares y cardiovasculares, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)) o hipoventilación alveolar [150-151]. De esta forma, los pacientes que padecen simultáneamente COPD y OSAS pueden presentar más desaturaciones de oxígeno que las que presentarían con una sola de estas condiciones [10]. Como consecuencia de todo lo expuesto, se puede afirmar que las características obtenidas de la señal SpO2 no siempre reflejan los episodios apneicos, lo cual puede afectar a las prestaciones del análisis oximétrico en el OSAS. [129]. Por otro lado, los pulsioxímetros también pueden registrar señales SpO2 de baja calidad debido a artefactos causados por el movimiento del paciente o por irrigación sanguínea deficiente [67, 110]. Estas podrían ser consideradas las mayores limitaciones en el uso de la señal oximétrica como única señal para detecta apneas. Esta cuestión ha sido discutida por varios autores en sus trabajos [95-96, 110, 148]. Marcos et al. [96] proponen la combinación de datos oximétricos con otras señales como el flujo aéreo nasal para subsanar el problema. Sin embargo, también advierten del incremento de la complejidad en el proceso de adquisición de los datos y en el algoritmo resultante. En este sentido, también es importante resaltar la incomodidad para el paciente cuando se usan sensores de flujo de aire. Otros autores sugieren la combinación de la señal oximétrica con la señal ECG. Por ejemplo, Raymond et al. [109] asociaron la información de SpO2 y la señal de la serie RR para obtener una estimación horaria del número de despertares producidos por eventos respiratorios.

2.4. Diagnóstico del OSAS

Existen una serie de factores que predisponen a padecer OSAS. Entre ellos están los factores anatómicos y hereditarios, género, edad, además del exceso de peso. Además, los pacientes son enviados a las unidades des sueño por presentar síntomas que están habitualmente asociados a esta enfermedad, como los ronquidos, la somnolencia diurna, etc. Por todo ello, el primer paso para evaluar el posible diagnóstico de OSAS se basa en una exploración física y en la anamnesis. En paralelo, se suele someter a los pacientes a diferentes cuestionarios que evalúan la somnolencia diurna, la calidad del sueño o la probabilidad de padecer OSAS. Entre ellos destacan la Escala de Somnolencia de Epworth y el cuestionario *Self-Rating for Sleep and Awakening Quality*. Sin embargo, para realizar un diagnóstico definitivo, la técnica estándar a nivel mundial, es la polisomnografía (PSG) [152].

2.4.1. Polisomnografía

Esta técnica permite, no solo diagnosticar la existencia de la enfermedad, sino la gravedad de la misma. Se realiza en unidades del sueño, normalmente ubicadas en hospitales, durante toda la noche. Para que la polisomnografía sea considerada válida, el registro no debe ser inferior a seis horas y media, y debe incluir, al menos, 180 minutos de sueño [152]. Durante el procedimiento se registran simultáneamente variables neurofisiológicas y respiratorias que permiten detectar eventos respiratorios, así como evaluar la cantidad y la calidad del sueño. Asimismo, con el fin de establecer las diferentes fases del sueño, se registran los movimientos oculares (electrooculograma) y el tono muscular (electromiograma, normalmente en el mentón). Además, también se puede registrar el movimiento de las extremidades inferiores y la posición corporal con sensores adicionales. Entre los parámetros respiratorios y cardiacos se incluye la saturación de hemoglobina, obtenida con un pulsioxímetro, el esfuerzo respiratorio, medido a través de bandas toracoabdominales, y el flujo nasobucal, medido con termistores, que resultan especialmente útiles para la detección de apneas. El problema es que el análisis de esa cantidad ingente de información se realiza manualmente. Por todo lo anterior, la polisomnografía se considera una técnica cara, compleja y que genera largas listas de espera. Sin embargo, hasta el momento, a pesar de los avances tecnológicos, la comunidad médica no ha dado por válido, como alternativa a la polisomnografía, ninguno de los sistemas que han pretendido automatizar el diagnóstico del OSAS [8-10].

A pesar de que el método de análisis de sueño basado en la PSG es el estándar de referencia para el diagnóstico del OSAS, es necesario tener en cuenta que presenta una serie de limitaciones [141]. Al estar basado en un sistema manual, realizado según el criterio del técnico correspondiente, existe una componente subjetiva que se evitaría en los sistemas automáticos. Además, al realizarse el estudio en un medio hospitalario, la calidad del sueño y la frecuencia de los episodios respiratorios se pueden ver

afectadas, condicionando así los resultados, que pueden no reflejar el estado real del paciente.

2.4.2. Criterios de diagnóstico según la AASM

La AASM es la institución de referencia en este tema, y las reglas que definen son adoptadas en general por la comunidad científica [130, 153]. En concreto, establecen las normas a aplicar tanto en la realización de la polisomnografía, como en la evaluación de las señales obtenidas.

Según las últimas reglas definidas por la AASM [130], un evento respiratorio se define como apnea si se cumple simultáneamente que:

- a) Hay una caída en la desviación de la señal de pico ≥ 90% con respecto a la base de referencia del evento previo, usando un termosensor, el flujo de un dispositivo de presión de aire positivo o un sensor alternativo de apnea.
- b) La duración de la caída \ge 90% es \ge 10 segundos.

Se considera que la apnea es obstructiva si, además de cumplir con los criterios para ser considerada una apnea, está asociada a un esfuerzo inspiratorio incrementado continuo a lo largo de todo el periodo en el que el flujo de aire está ausente. Sin embargo, en el caso de que haya ausencia del esfuerzo inspiratorio durante todo el periodo, se definirá como apnea central. Cuando el esfuerzo inspiratorio está ausente en la porción inicial del evento respiratorio, y en la segunda porción del evento se recupera el esfuerzo inspiratorio, se define como apnea mixta.

Un evento respiratorio se define como hipopnea, si cumple los tres criterios siguientes:

- a) Hay una caída en la desviación de la señal de pico ≥ 30% con respecto a la base de referencia del evento previo, usando la presión nasal, el flujo de un dispositivo de presión de aire positivo o un sensor alternativo de hipopnea.
- b) La duración de la caída \ge 30% es \ge 10 segundos.
- c) Se produce una desaturación de oxígeno ≥ 3% con respecto a la línea de base del evento previo, o un microdespertar.

Si bien es opcional definir las hipopneas como obstructivas o centrales, si se desea realizar esa discriminación, se deberán considerar los siguientes criterios. Una hipopnea se considerará obstructiva si se da alguna de las siguientes circunstancias:

- a) Se produce ronquido durante el evento.
- b) Un aplanamiento inspiratorio aumentado de la presión nasal o de la señal de flujo del dispositivo de presión positiva, comparado con la respiración basal.
- c) Paradoja toracoabdominal asociada durante el evento, pero no durante la respiración previa al evento.

Sin embargo, si no se da ninguna de las anteriores condiciones, la hipopnea se considera central.

2.4.3. Sistemas automáticos de diagnóstico como alternativa a la polisomnografía

Debido a todas las desventajas expuestas en relación a la polisomnografía, resulta necesario desarrollar métodos alternativos de diagnóstico automático que resulten más económicos y accesibles, y que permitan el desarrollo de aparatos portables que hagan posible el diagnóstico del paciente mediante el análisis del sueño en su domicilio. Por otro lado, es importante destacar que, si además del diagnóstico, los sistemas desarrollados permiten la detección de eventos apneicos en tiempo real, será posible utilizar esa información para adoptar medidas correctivas, enmarcadas dentro del tratamiento, que minimicen el número de apneas y la duración de las mismas [102].

En general, los métodos alternativos de diagnóstico se clasifican en función de la complejidad técnica, los recursos empleados y los resultados obtenidos. La primera clasificación, introducida por la AASM, catalogaba los sistemas portables dentro de los tipos 3 y 4 [154]. En concreto, en los sistemas tipo 3, el número de canales está acotado entre 4 y 7. En este grupo se incluyen las poligrafías respiratorias [152], que se pueden realizar tanto en las unidades de sueño hospitalarias como en el domicilio del paciente, y que analizan principalmente las variables respiratorias y cardiacas. Sin embargo, en los sistemas tipo 4, solo se consideran uno o dos canales. La pulsioximetría suele ser uno de ellos. Más recientemente, se ha introducido un sistema que clasifica estos dispositivos en función de parámetros relativos al sueño, cardiovasculares, oximétricos, relacionados con la posición, el esfuerzo y la respiración (*Sleep, Cardiovascular, Oximetry, Position, Effort and Respiratory* (SCOPER)) [141]. Sin embargo, debido a su complejidad, se sigue haciendo uso habitualmente del sistema propuesto por la AASM.

En concreto, esta tesis se enmarca dentro de los sistemas tipo 4, y los estudios realizados se basan en la señal electrocardiográfica, a partir de la cual se extrae la HRV, y en la señal SpO2, ya que en diversos trabajos se ha demostrado que son buenos marcadores de la presencia de apneas. El estudio de estas señales mediante técnicas de procesado de señal basadas en el análisis estadístico de sus características lineales y no lineales, hace posible la detección de propiedades que difícilmente podrían ser captadas a través de inspección visual. Existe un amplio abanico de posibilidades, desde métodos de análisis temporal, en frecuencia, y en tiempo-frecuencia, hasta métodos no lineales que pueden ser aplicados para caracterizar las complejas señales fisiológicas y su comportamiento.

CAPÍTULO 3:

Materiales y métodos de análisis

Se exponen a continuación los materiales y métodos empleados en los estudios expuestos en los tres siguientes capítulos. Para la implementación de los métodos se utilizó Matlab, versión 2014a, y prtools, *toolbox* para Matlab, versión 4.2.4.

3.1. Bases de datos

En todos los experimentos que se proponen en esta tesis, se utilizan dos bases de datos con el objetivo de dar a los resultados un carácter más generalizable. De esta forma, las conclusiones no estarían limitadas por la variabilidad de las bases de datos.

La primera de ellas es la ampliamente conocida base de datos de Physionet: Apnea-ECG [29], a la cual nos referiremos a lo largo del texto como base de datos Physionet. Fue proporcionada por el Prof. Dr. Thomas Penzel para el *challenge* internacional: *Computers in Cardiology Challenge* 2000, y está disponible públicamente en la página web de Physionet [29]. Es importante destacar que el hecho de usar una base de datos empleada habitualmente por los investigadores de este campo en los estudios sobre la apnea del sueño, facilitará la comparación de nuestros resultados con el estado del arte, ya que, para realizar un análisis fiable, es necesario tener en cuenta resultados obtenidos con la misma base de datos. La segunda base de datos, denominada HuGCDN2014-OXI, fue creada por la unidad del sueño del Hospital Universitario Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria. En ninguna de las dos se discrimina entre apneas e hipopneas, todas se consideran apneas.

La base de datos Physionet está formada por 70 registros electrocardiográficos. Cada uno de ellos contiene una señal ECG de una sola derivación, y las correspondientes etiquetas, que indican la presencia o ausencia de apnea cada minuto. Está digitalizada a 100 Hz con 12 bits de resolución, y dura en torno a 8 horas (desde 401 a 578 minutos). El proceso de etiquetado fue realizado por un especialista basándose en otras señales respiratorias registradas simultáneamente.

Los registros están divididos en dos conjuntos de igual dimensión, un conjunto de entrenamiento (L), y un conjunto de test (T). En función del número de minutos con apnea de cada sujeto, estos fueron divididos en tres grupos: 1º) GRUPO A: incluye registros que contienen como mínimo 100 minutos apneicos. Los conjuntos L y T contienen cada uno 20 registros de este tipo. 2º) GRUPO B: en este caso, los registros incluyen entre 5 y 99 minutos con apnea. Cada uno de los conjuntos L y T contiene 5 registros de esta clase. 3º) GRUPO C: Por último, en este grupo se incluyen los sujetos de control, que presentan menos de 5 minutos apneicos. Los conjuntos L y T contienen 10 registros de este tipo.

De los 70 registros, 8 incluyen, además de la señal ECG de una sola derivación y las etiquetas definidas minuto a minuto, la señal SpO2. De los 8 registros, 5 representan pacientes con diversos valores de AHI, y 3 son sujetos de control. Si se suma el número total de minutos disponibles en estos ocho pacientes, se obtienen 3937 minutos, de los cuales 1608 son apneicos y 2329 son normales.

La base de datos HuGCDN2014-OXI contiene registros de 83 sujetos. Cada uno de ellos incluye una derivación ECG, digitalizada a 200 Hz, y la señal SpO2, digitalizada a 50Hz. Al igual que en el caso de Physionet, cada minuto fue etiquetado, como apneico o no apneico, por un experto, basándose en la polisomnografía registrada simultáneamente. Los estudios de sueño y el proceso de etiquetado fueron realizados de acuerdo con las pautas definidas por la AASM [130]. Se definen tres grupos: 1º) CONTROL: 38 sujetos sanos con un AHI menor que 5. 2º) PACIENTES DESATURADORES: 34 pacientes con OSAS, con un AHI mayor que 25, que muestran un patrón desaturador durante los episodios apneicos. 3º) PACIENTES NO DESATURADORES: 11 pacientes con OSAS, con un AHI mayor que 25, que no siempre muestran un patrón desaturador durante los episodios apneicos. Se definió un paciente como 'no desaturador' cuando se cumplía que su ODI era inferior a la mitad de su AHI.

En los capítulos 4, 5 y 6, en los que se exponen los diferentes experimentos realizados, se definirá qué partes de las bases de datos se emplean en cada caso.

3.2. Preprocesado de las señales

El equipo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology* (ESC)) y la Sociedad Norteamericana de Marcapasos y Electrofisiología (*North American Society of Pacing and Electrophysiology* (NASPE)) definió las directrices para el análisis de la HRV con el objetivo de estandarizar los estudios clínicos y fisiológicos [155]. Sugieren el uso de registros a corto plazo de 5 minutos, obtenidos en condiciones fisiológicas estables. En concreto, para componentes de muy baja frecuencia, como la CVHR, recomiendan evitar segmentos de menos de 5 minutos. Por esa razón, la señal ECG es dividida en tramas de 5 minutos, que se desplazan en el tiempo en incrementos de 1 minuto. Esta longitud de trama es usada habitualmente en este contexto [24, 31-32, 34, 36, 54, 115], y permite alcanzar un equilibrio entre estacionariedad y buena resolución espectral. Además, dado que las oscilaciones de la CVHR varían entre 20 y 60 s, también es adecuada para el estudio de recurrencias, que solo son reconocibles si varias de estas oscilaciones están contenidas en la trama [115]. La cuantificación obtenida para cada segmento es asignada al minuto central, consiguiendo de esta forma un etiquetado minuto a minuto.

Para analizar la HRV, con frecuencia es necesario usar señales derivadas de las originales, que resultan más robustas y fiables. Este es el caso de la señal RR, que se extrae a partir del ECG y se utiliza para analizar la HRV. La serie RR se obtiene a partir de la secuencia de diferencias temporales entre picos R consecutivos del ECG (ver figura 2.1). Para cada trama, se obtiene la serie RR, detectando los picos R a través de un algoritmo inspirado en el de Pan-Tompkins [156]. El primer paso consiste en un filtrado paso banda que permite resaltar el complejo QRS, cuyas frecuencias se extienden entre 10 y 50 Hz [157], y suprimir otras componentes de la señal, como la onda P y la onda T, artefactos y ruido. En la literatura se pueden encontrar diferentes propuestas para la banda de paso de este filtro [156-160]. En los estudios expuestos, se utilizan 20 y 35 Hz como frecuencias de corte del citado filtro, dado que permiten obtener los mejores resultados.

El segundo paso del detector QRS es normalmente una transformación no lineal [156]. Este proceso se puede llevar a cabo de diferentes formas. Pan and Tompkins [156] elevan al cuadrado la señal, y Akazawa et al. [158] usan rectificación de onda completa como en nuestros trabajos. Como consecuencia de esta operación se obtiene, entre otros, una componente de baja frecuencia que contiene información sobre la posición de los picos R, y que es extraída con un filtro paso bajo de frecuencia de corte 12.5 Hz. Con el objetivo de realizar una detección precisa de la posición del pico R, se define un intervalo de valores en torno a cada máximo relativo de la señal de salida, y se establece que la posición del pico R es aquella donde se produce el máximo valor del ECG dentro de ese rango. La figura 3.1 muestra la señal original, la señal después del filtro paso banda, la señal rectificada de onda completa y la salida del filtro paso bajo.



Fig 3.1. Señales obtenidas en el proceso de detección de los picos R: (A) Señal ECG original. (B) Salida del filtro paso banda. (C) Salida del rectificador de onda completa. (D) Salida del filtro paso bajo.

Una vez se obtiene la serie RR de la trama de 5 minutos del ECG, y antes de obtener las características correspondientes, es necesario aplicar un procedimiento que elimine automáticamente los artefactos y los valores ectópicos, que con frecuencia perjudican el análisis de la HRV. El método propuesto por Wessel et al. fue utilizado con este propósito [161]. La mayor ventaja de este algoritmo es que el procedimiento de filtrado adaptativo ajusta espontáneamente los coeficientes del filtro a cambios repentinos en los intervalos RR.

En lo que se refiere a la señal SpO2, los artefactos que se detectan se deben principalmente a interrupciones de la señal debido a un deficiente contacto entre el dedo y el sensor, o a movimientos del paciente, que aparecen como valores nulos en la saturación de oxígeno. Para eliminarlos de la señal, se creó un algoritmo automático que elimina los valores nulos. Además, al igual que otros autores [94-95, 112], dentro del mismo procedimiento, las saturaciones de oxígeno por debajo de 50% fueron eliminadas, por ser consideradas artefactos.

Finalmente, antes de proceder a la extracción de características, se resta el valor medio a las señales RR y SpO2 [12, 89, 99, 123-124, 126].

3.3. Extracción de características

Es necesario recurrir a técnicas de extracción de características que nos permitan obtener información sobre los fenómenos que se producen en las señales HRV y SpO2 en presencia de apneas (ver secciones 2.2 y 2.3).

3.3.1. Características oximétricas

Para el análisis de la oximetría, se extraen características, tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia, que aportan información complementaria sobre los episodios de apnea del sueño.

A. Características en el dominio del tiempo: La señal SpO2 es, en condiciones normales, una señal muy estable. Sin embargo, los eventos relacionados con la apnea del sueño dan lugar comúnmente a hipoxemias y caídas en los valores de SpO2. Como estos cambios se reflejan en la varianza de la señal, esta puede ser considerada una medida útil para detectar las pausas respiratorias. Para decidir la longitud de la trama a considerar en el análisis de la varianza, es importante tener en cuenta que la duración de una apnea es como mínimo de 10 s, y puede llegar a tener una duración superior a los 50 s [130]. Por ello, considerar segmentos de un minuto es adecuado para nuestro estudio, ya que permite la detección de eventos apneicos cortos y largos. Sin embargo, hay pacientes con OSAS que pueden presentar episodios de apnea consecutivos. Para considerar esta posibilidad, también se incluye la varianza de cinco minutos. Ambas serán denominadas varSAT_{1m} and varSAT_{5m}, respectivamente [113]. En el caso de varSAT_{5m}, tal como hacíamos en la señal ECG, consideramos segmentos de cinco minutos que se desplazan en el tiempo en incrementos de un minuto, y la varianza es asignada al minuto central.

B. Características en el dominio frecuencial: Dado que la potencia de la señal en la banda de frecuencias que abarca desde 0.01 a 0.033 Hz es normalmente mayor en los pacientes OSAS [90], el estudio espectral de la señal SpO2 resulta especialmente útil para el diagnóstico [83]. En nuestro estudio, obtenemos el periodograma (ecuación 1) que es un buen estimador de la densidad espectral de potencia de la señal SpO2.

$$S(k) = \frac{1}{N} |X_N(k)|^2$$
(1)

 $X_N(k)$ es la Transformada Discreta de Fourier (DFT) de la señal en cuestión. Al igual que en varSAT_{5m}, el periodograma se calcula para cada segmento oximétrico de cinco minutos, con desplazamientos de un minuto entre tramas adyacentes. Para evaluar la información con la que contribuye cada banda de frecuencia a la detección de apneas, introducimos un banco de filtros que se implementa directamente en el dominio transformado [113, 162].

$$Y'(m) = \frac{\sum_{k=b_m - \Delta_m}^{b_m + \Delta_m} S(k) U_{\Delta_m}(k)}{\sum_{k=0}^{N-1} S(k)}; 1 \le m \le M$$
(2)

U representa el proceso de enventanamiento aplicado al periodograma. Δ_m define el ancho de banda del filtro m-ésimo, y b_m la frecuencia central de la banda m-ésima. La potencia total aparece en el denominador con objeto de normalizar. *N* representa el número de muestras de *S(k)*. *M* es el número de filtros del banco de filtros, que coincide con el número de características que se obtienen. Las salidas de los filtros dan una estimación de la potencia en cada una de las bandas de frecuencia, que estarán definidas por un límite inferior [(25/20)*(nº Fbank-1)] y un límite superior [(25/20)*(nº Fbank)]. De acuerdo con estudios previos [113], se ha considerado *M* = 20 un valor adecuado para el número de filtros en la señal oximétrica.

3.3.2. Características de la HRV

En los segmentos RR, se obtienen características a partir del análisis en el dominio frecuencial (banco de filtros: Fbank) [126-127], y cepstral (coeficientes cepstrum: CC) [124, 126-127], y del análisis no lineal. Este último incluye DFA [126-127] y RQA [128]. En los estudios realizados, expuestos en los capítulos 4, 5 y 6, se introducen diferentes combinaciones de características. A continuación, se definen los conceptos más importantes de las citadas técnicas de extracción de características.

A. Características en el dominio frecuencial: De forma similar a lo que sucede con la señal oximétrica, la banda de frecuencia de interés para detectar la componente de CVHR, debida a la repetición de las apneas, va de 0.01 a 0.04 Hz [114]. El procedimiento seguido para extraer la información espectral es el mismo que se expuso para la señal SpO2 (ver sección 3.3.1.B). La única diferencia es que, de acuerdo con investigaciones previas [126], en este caso, el número de filtros en el banco de filtros se fija en M = 34. El rango de frecuencias cubierto por cada una de las bandas queda definido por un límite inferior [(0.5/34)*(nº Fbank-1)] y un límite superior [(0.5/34)*(nº Fbank)]. Este número de filtros se considera adecuado para analizar la muy baja frecuencia (VLF, 0.003-0.04 Hz), la baja frecuencia (*Low Frequency* (LF), 0.04-0.15 Hz) y la alta frecuencia (*High Frequency* (HF), 0.15-0.4 Hz), con suficiente resolución. De esta forma, es posible el estudio de la información espectral relativa tanto a la CVHR como a la RSA [126].

B. Características en el dominio cepstral:

Los coeficientes cepstrum (CC) se obtienen a partir de la transformada inversa de Fourier del logaritmo de la magnitud del espectro RR, de acuerdo con la ecuación (3). En los experimentos se introduce el cepstrum real, que solo usa la magnitud del espectro, obteniendo así información sobre la envolvente del espectro y las componentes armónicas.

$$c(\tau) = real\left(F^{-1}(log(|F(x(n))|))\right)$$
(3)

Se toman los 20 primeros coeficientes cepstrales, dado que, tal como se ha observado en trabajos previos, contienen la información relevante sobre el sistema subyacente [126]. La figura 3.2 muestra los coeficientes de un segmento apneico y otro normal. La variable independiente en una representación cepstral se denomina "quefrency".



Fig 3.2. Coeficientes cepstrum obtenidos para dos tramas de cinco minutos (apnea/no apnea).

C. Análisis de fluctuación sin tendencia (DFA):

Fue introducido por primera vez por Peng et al. en 1995 [163], y permite el estudio de señales, o series temporales derivadas, que presentan memoria a largo plazo. Este método de análisis de escalado proporciona un parámetro cuantitativo simple que representa las propiedades de autocorrelación de la señal [164]. Las dos principales propiedades de esta técnica son: 1) puede ser aplicada a señales no estacionarias, por lo que puede ser útil en segmentos no estacionarios de señales, y 2) evita la detección espúrea de correlaciones a largo plazo en series RR, que sean artefactos de no estacionariedad [31]. Gracias a estas características consideramos que esta variable puede resultar útil para caracterizar el proceso fisiológico asociado al OSAS, y detectar episodios de apnea [31, 126-127]. En estudios previos, otros autores ya han introducido DFA en el análisis de señales biomédicas [164-165].

Los parámetros DFA se obtienen como se indica a continuación [31]:

1º Determinar el perfil del intervalo RR de longitud N, B(k), donde \overline{B} es la media:

$$Y(i) = \sum_{k=1}^{i} (B(k) - \bar{B}) \quad ; i = 1, ..., N$$
(4)

2º Dividir el perfil en N_t segmentos de igual longitud t (N_t = int(N/t)). Dado que es posible que la longitud N no sea múltiplo de t, de tal forma que algunas de las muestras del final del perfil no se podrían incluir, la segmentación se realiza dos veces, desde el principio al final y viceversa. De esta forma se calculan un total de 2 N_t segmentos.

3º Calcular la tendencia local para cada uno de los segmentos haciendo ajuste de mínimos cuadrados de los datos (en nuestros estudios se realizó con un polinomio de segundo orden). Después, determinar la varianza para cada segmento v ($v = 1, ..., N_t$.). $p_v(i)$ representa el polinomio de ajuste en el segmento v.

$$F_t^2(v) = \frac{1}{t} \sum_{t=1}^t \left[Y((v-1)t+i) - p_v(i) \right]^2$$
(5)

4º Finalmente, se obtiene la función de fluctuación F(t), que se calcula promediando sobre todos los segmentos, y después tomando la raíz cuadrada.

$$F(t) = \sqrt{\frac{1}{2N_t} \sum_{\nu=1}^{2N_t} F_t^2(\nu)}$$
(6)

Para determinar cómo F(t) depende de la escala de tiempo t, los pasos 2 a 4 se repiten para diferentes valores de t. En la figura 3.3 se muestra el proceso seguido para una trama de RR de cinco minutos, para dos valores de t (t = 40 and t = 150).



Fig 3.3. Pasos seguidos en el Análisis de Fluctuación sin Tendencia. (A) Serie RR de una trama de cinco minutos. (B) Serie temporal integrada correspondiente a la ecuación 4, donde B(k) es la serie RR mostrada en (A). Las líneas verticales punteadas muestran los límites entre segmentos adyacentes (t = 40). Las curvas rojas representan la tendencia estimada en cada segmento. (C) Lo mismo que se muestra en (B), para t = 150.

Los parámetros DFA se aproximan por una ley de potencia [163-164, 166-167]. Si los datos están correlados según una ley de potencia a largo plazo, *F*(*t*) crece para valores grandes de *t*, según la ley de potencia:

$$F(t) \sim t^{\alpha} \tag{7}$$

donde α es el exponente de escalado. El exponente de escalado también es la pendiente de la línea que relaciona *log F(t)* con *log t*. Para datos incorrelados, $\alpha = 0.5$. En correlaciones a corto plazo, $\alpha > 0.5$ para valores de *t* pequeños, mientras que, en correlaciones a largo plazo, $\alpha > 0.5$ para valores de *t* grandes.

Para analizar las correlaciones a corto y a largo plazo en minutos apneicos y normales, se introducen dos exponentes de escalado: α_1 (correlaciones a corto plazo, para escalas de tiempo t entre 10 y 40 latidos) y α_2 (correlaciones a largo plazo, para escalas de tiempo t entre 70 y 194). Los rangos para los valores de t están basados en trabajos previos [31, 126]. La única excepción es el límite superior para t en α_2 . Esto se debe a que calculamos los dos valores de α en tramas de cinco minutos de la serie RR, y su longitud no nos permite usar segmentos mayores que 194 en todos los casos. Las diferencias que se producen en las propiedades de escalado temporal nos pueden ayudar a discriminar datos normales y patológicos.

La figura 3.4 muestra un gráfico $\log(F(t))$ vs $\log(t)$ para dos tramas RR de cinco minutos, una normal y otra apneica. La pendiente de las líneas determina el exponente de escalado (exponente de escalado a corto plazo α_1 y exponente de escalado a largo plazo α_2).



Fig 3.4. Comparación del análisis de escalado para tramas de cinco minutos de la serie RR en presencia/ausencia de apnea.

D. Análisis de cuantificación de recurrencias (RQA):

Los plots de recurrencia (*Recurrence Plot* (RP)), propuestos por primera vez por Eckmann et al. [168], permiten visualizar las recurrencias en los sistemas dinámicos. Es una gráfica de dos dimensiones que representa una matriz de recurrencia cuadrada simétrica y binaria. Esta matriz muestra los tiempos en los que dos estados son considerados vecinos en el espacio de fase, de acuerdo con un determinado umbral [169]. Permite visualizar recurrencias en una trayectoria dentro de un espacio de fase, y se considera especialmente útil para detectar periodicidades no evidentes, y características que, de otra manera, pasarían inadvertidas [170].

El primer paso, antes de construir el RP de la serie temporal u(t), es el *embedding*. Para realizar este procedimiento, la estrategia más ampliamente usada es el método de retardo temporal de Takens [171]. El objetivo es reconstruir un espacio de fase multivariable que represente el sistema original, a partir de la medición de una única variable del citado sistema. Para ello es necesario generar copias de esa variable retardadas en el tiempo, de tal manera que la serie temporal original es considerada una dimensión del sistema subyacente, y cada una de las copias retardadas, se convierte en una nueva dimensión del sistema. Un espacio de fase se define de la siguiente forma:

$$\vec{x}_i = [u(i), u(i+\tau), \dots, u(i+(m-1)\tau]$$
(8)

donde τ es el retardo temporal, y *m*, la dimensión del *embedding*. El retardo se elige para lograr independencia entre las variables, evitando así la construcción de vectores de estado que estén autocorrelados [172]. La dimensión representa el número de variables independientes que influyen sobre el sistema bajo estudio. Por tanto, encontrar un valor óptimo para la dimensión nos permitirá inferir el número de variables que subyacen a la apnea del sueño. Entre mayor es el número de variables, más complejo es el sistema [169]. En este sentido, también es importante tener en cuenta que los sistemas fisiológicos están controlados por un número elevado de variables, acompañadas de ruido, que interactúan, y están en continuo cambio [173]. Este tipo de interacciones tienen lugar de acuerdo con acoplamientos y mecanismos de realimentación que ocurren en múltiples niveles [174-176].

El retardo se obtiene normalmente calculando el primer mínimo local, o el primer cruce por cero, de la autocorrelación o de la información mutua [169]. Para la dimensión, el método más ampliamente usado es el método de los vecinos falsos más cercanos (False Nearest Neighbours (FNN)). Se considera que un vecino es falso cuando es definido como vecino, solo porque la dimensión del espacio de estado es demasiado pequeña. La dimensión se va incrementando en pasos enteros hasta que el número de falsos vecinos cae a cero [177].

Una vez se ha realizado el *embedding*, se construye el RP de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$R_{i,j} = \Theta(\varepsilon_i - \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|), \ i, j = 1, 2, ..., N$$
(9)

donde N es el número de puntos reconstruidos \vec{x}_i , ϵ , es la distancia umbral, Θ , es la función de Heaviside ($\Theta(x) = 0$ si x < 0 y $\Theta(x) = 1$, en caso contrario), y $||\cdot||$, la norma [170]. En primer lugar, se construye la matriz de distancias (Distance Matrix (DM)), y a continuación, se aplica la distancia de corte para encontrar la matriz de recurrencia (Recurrence Matrix (RM)). A partir de este proceso, se obtiene una matriz simétrica N x N, que contiene $R_{i,i} = 1$, si $\vec{x}_i \neq \vec{x}_i$ son vecinos, de acuerdo con la distancia umbral ε , y $R_{i,i}$ = 0, si no es así. El RP es la representación gráfica de la RM. Como R_{i,i} = 1, el RP siempre tiene una diagonal principal negra, denominada línea de identidad. Los elementos que están cerca de la diagonal principal corresponden a correlaciones a corto plazo, y las que están a mayor distancia, a correlaciones a largo plazo [178]. En señales estocásticas o caóticas, los RPs están formados por puntos aislados, y no presentan estructuras diagonales, o son muy cortas. Sin embargo, en señales periódicas y deterministas, se producen diagonales más largas con escasos puntos de recurrencia aislados [179]. Resulta importante tener en cuenta que solo las señales periódicas y el ruido blanco pueden ser identificadas con cierto grado de confianza. Para el resto de señales, observar las estructuras del RP no nos permite alcanzar conclusiones definitivas sobre la dinámica del sistema [180].

Además de los parámetros para el embedding, retardo y dimensión, el otro parámetro decisivo para las prestaciones del sistema es la distancia umbral que se utiliza en los RPs. Dada la importancia de este parámetro, debe ser definido de forma muy cuidadosa. Si su valor es demasiado pequeño, los diferentes puntos de la trayectoria apenas tendrán vecinos y, por tanto, se producirán muy pocas recurrencias. Por el contrario, si es demasiado grande, casi todos los puntos del espacio de fase serán considerados vecinos, lo que conducirá a un elevado número de artefactos [170]. Por todo ello, la selección de ε debe ser un compromiso, de tal forma que sea elegido lo más pequeño posible, pero lo suficientemente grande para que se produzcan suficientes estructuras de recurrencia. Además, el ruido es otro aspecto a tener en cuenta, ya que puede influir en la elección del umbral, haciendo necesarios valores mayores. Existen dos enfoques para definirlo. Se puede elegir un valor fijo, de tal manera que $\varepsilon_i = \varepsilon$, denominado método de distancia fija, o se puede definir este parámetro para que cada punto de la trayectoria esté rodeado de un número constante de estados vecinos, denominado método del número fijo de vecinos cercanos (FAN). En este último caso, ε_i cambia para cada estado, y se obtiene una densidad constante de puntos de recurrencia en cada una de las columnas [181].

Una vez se construye el RP, se obtienen las medidas RQA. RQA es el análisis cuantitativo de las estructuras del RP, que nos permiten obtener información sobre la dinámica del sistema. Fue introducido por Zbilut y Webber en 1992 [182]. Comparado con otros métodos de análisis no lineales, esta técnica es adecuada para el estudio de datos cortos y no estacionarios, o cuando la dinámica del sistema está localizada en un espacio de mayor dimensión, como el sistema cardiaco [183-184]. Una característica importante de RQA es que, al contrario que otras técnicas, no es necesaria ninguna transformación de los datos. Solo es necesario representar eventos similares dentro de un espacio de fase [170].

Las medidas RQA están basadas en la densidad de puntos de recurrencia, y en las estructuras de líneas diagonales, verticales y horizontales que aparecen en el RP [170]. Además, existe otro grupo de características que se pueden derivar de los RPs, que están relacionadas con los tiempos de recurrencia [170]. Y finalmente, también incluimos en los estudios nuevas medidas que tienen su origen en la teoría de redes complejas, tales como el coeficiente de clustering o la transitividad [185], que cuando son aplicadas a matrices de recurrencia, resultan más potentes y fiables para la detección de dinámicas periódicas [180, 186-188].

En nuestros estudios se obtienen 17 características [170] de cada trama de cinco minutos de la serie RR:

a) Basadas en la densidad de puntos de recurrencia: Tasa de Recurrencia (Recurrence Rate (REC)): Cuantifica el porcentaje de puntos de recurrencia en un RP, y representa el número medio de vecinos que cada elemento del espacio de fase tiene en su vecindad. Una mayor cantidad de recurrencias equivale a una menor variabilidad del sistema, dado que REC representa la probabilidad de que un determinado estado recurra [189].

$$REC = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^{N} R_{i,j}$$
(10)

donde N es la dimensión de la matriz de recurrencia.

b) **Basadas en las estructuras de líneas diagonales:** Las líneas diagonales aparecen en el RP en el caso de secciones de trayectorias que realizan un recorrido paralelo [180]. De este modo, una línea diagonal representa una recurrencia estable durante un periodo que coincide con la longitud de la diagonal [190]. En concreto, si una diagonal tiene una longitud *l*, significa que una parte de la trayectoria está relativamente cerca de otra parte durante *l* pasos de tiempo, pero en otro momento. Este grupo de medidas está basado en la distribución de probabilidad, P(l), de las longitudes *l* de las líneas diagonales, estimada a partir del histograma. Es necesario definir la longitud mínima (l_{min}) requerida para considerar una línea diagonal. La fiabilidad de este grupo de medidas depende en cierta medida de la l_{min} seleccionada, dado que valores

grandes podrían resultar en histogramas con escasa información. En nuestros experimentos, l_{min} se fija en 2.

 Determinismo (DET): Porcentaje de puntos recurrentes que forman líneas diagonales de una longitud mínima l_{min} con respecto a todos los puntos de recurrencia. Se puede considerar una medida de previsibilidad y regularidad de la dinámica del sistema a lo largo del tiempo [170, 191].

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N} l^{P(l)}}{\sum_{i,j}^{N} R_{i,j}}$$
(11)

 Longitud media de las líneas diagonales (L): Esta medida representa el tiempo medio que dos secciones de la trayectoria están muy cercanas.

$$L = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N} l^{P}(l)}{\sum_{l=l_{min}}^{N} P(l)}$$
(12)

- Longitud de la línea diagonal más larga (Lmax): Su inversa es la divergencia. Estas medidas están relacionadas con la divergencia en la trayectoria del espacio de fase. En general, aparecen líneas diagonales cortas cuando las secciones de la trayectoria divergen rápidamente [170].
- 4. Entropía (ENTR): Entropía de Shannon de la distribución de las longitudes de las líneas diagonales.

$$ENTR = -\sum_{l=l_{min}}^{N} p(l) \ln p(l)$$
(13)

donde $p(l) = P(l)/\sum_{l \ge \text{lmin}} P(l)$. Por tanto, DET aporta información sobre el número de diagonales, y ENTR sobre la distribución de las longitudes de las mismas.

DET, L y Lmax tendrán valores mayores en sistemas más regulares y correlados, que en sistemas estocásticos.

- c) Basadas en las estructuras de líneas verticales: De forma análoga a las estructuras diagonales, estas características están basadas en la distribución de probabilidad, P(v), de las longitudes v de las líneas verticales en el RP. Solo se consideran aquellas que son más largas que v_{min} . En nuestros estudios, el valor de v_{min} se fija en 2. Las líneas horizontales y verticales aparecen cuando el estado del sistema no cambia durante algún tiempo, o cambia muy lentamente. En general, las medidas RQA basadas en las estructuras verticales son mucho más sensibles al *embedding* que las basadas en las líneas diagonales [181].
 - 1. Laminaridad (LAM): Porcentaje de puntos de recurrencia que forman líneas verticales de una longitud mínima v_{min} con respecto a todos los puntos de recurrencia.

$$LAM = \frac{\sum_{\nu=\nu_{min}}^{N} \nu_{P}(\nu)}{\sum_{i,j}^{N} R_{i,j}}$$
(14)

 Tiempo de retención (Trapping Time (TT)): Longitud media de las líneas verticales.

$$TT = \frac{\sum_{\nu=\nu_{min}}^{N} \nu P(\nu)}{\sum_{\nu=\nu_{min}}^{N} P(\nu)}$$
(15)

TT estima el tiempo medio que el sistema permanece en un estado específico. Por ello, valores elevados de TT representan sistemas en los que predominan los estados laminares, mientras que valores pequeños indican la existencia de sistemas sin apenas estados laminares [170].

 Longitud máxima de las líneas verticales (Vmax): Proporciona información sobre la duración de los estados laminares [170].

LAM es más robusta frente al ruido que TT y Vmax [189]. También es importante resaltar que LAM, TT y Vmax son inversamente proporcionales a la complejidad del sistema. Esto quiere decir que valores pequeños de estos parámetros implican elevada complejidad en la dinámica del sistema, dado que el sistema permanece brevemente en un estado similar al ocurrido en un instante previo [191].

- d) Relacionadas con los tiempos de recurrencia: Estas medidas ofrecen información sobre los tiempos de recurrencia entre los puntos de recurrencia. Los tiempos de recurrencia de tipo 1 (T1) y 2 (T2) son el valor medio de todos los tiempos de recurrencia. La diferencia estriba en que, para T2, se descartan los puntos de recurrencia debidos a posibles movimientos tangenciales. Esto implica que T2 contiene información sobre la distancia temporal entre el comienzo de estructuras de recurrencia [170].
 - 1. Tiempo de recurrencia tipo 1 (T1): [192]

$$T1 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} T_i^{(1)}$$
(16)

 $T_i^{(1)}$: media de la diferencia de tiempo mínima entre puntos en la vecindad de un punto *i* en la trayectoria reconstruida [193].

2. Tiempo de recurrencia tipo 2 (T2): [192]

$$T2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} T_i^{(2)}$$
(17)

 $T_i^{(2)}$: tiempo de retorno medio (es decir, la diferencia de tiempo mínima entre los puntos de recurrencia en la vecindad de un punto *i* en la trayectoria reconstruida, excluyendo todos los puntos sucesivos en el tiempo) [193].

3. Tiempo de recurrencia medio (RT): [194-195] Es un estimador alternativo para T2, pero para su cálculo se hace uso de las líneas verticales blancas [170]. Las bandas blancas, verticales y horizontales, se producen como consecuencia de estados que raramente ocurren [181]. RT se define como la media de las longitudes de las líneas verticales blancas del RP.

$$RT = \frac{\sum_{w=1}^{N} w^{P(w)}}{\sum_{w=1}^{N} P(w)}$$
(18)

donde P(w) representa la distribución de frecuencias de las longitudes w de las líneas verticales blancas.

4. Entropía de la densidad de periodos de recurrencia (Recurrence Period Density Entropy (RPDE)): Aporta información sobre las características de periodicidad de una señal en el contexto de los sistemas dinámicos. Esta medida es especialmente útil para detectar repeticiones de la misma secuencia en una serie temporal en el espacio de fase del sistema.

$$RPDE = \lim_{\varepsilon \to \infty} \lim_{m \to \infty} \frac{1}{\tau} \ln \frac{c^{m(\varepsilon)}}{c^{m+1(\varepsilon)}}$$
(19)

A partir de las líneas verticales blancas también se obtienen el tiempo de recurrencia máximo (RTmax), como la longitud máxima de las líneas verticales blancas, la frecuencia de recurrencia mínima (RF), como la inversa de RTmax, y la entropía de las líneas verticales blancas (ENTW).

e) Medidas con origen en la teoría de redes complejas:

Este planteamiento fue introducido por Marwan et al. en 2009 [186], y permite realizar el análisis de series temporales haciendo uso de la teoría de redes complejas. Para ello, se identifica la matriz de recurrencia con la matriz de proximidad de una red compleja, que representa las uniones entre los nodos de la red. Esto solo es aplicable en redes sin direcciones y sin pesos. Los vectores del espacio de fase son considerados los nodos de la red, y las recurrencias, las uniones entre ellos. De esta forma, se pueden aplicar las medidas de redes complejas en los RPs con el objetivo de cuantificar la estructura del RP, y la topología del espacio de fase. Esto nos permite obtener información adicional sobre la dinámica del proceso bajo estudio.

En nuestro análisis consideramos la transitividad y el coeficiente de clustering. La transitividad de una red compleja está relacionada con la probabilidad de que dos vecinos de cualquier estado, sean también vecinos entre sí. Esta medida indica cómo está de agrupada localmente una red [186, 196]. Watts and Strogatz [197] introdujeron otra forma de evaluar el grado de agrupamiento local, el coeficiente de clustering. En este caso, primero calculan el coeficiente de clustering para cada nodo, y el coeficiente de clustering global se obtiene promediando los obtenidos para todos

los nodos [196]. La matriz de proximidad A utilizada en sus definiciones es la matriz de recurrencia a la cual se le resta la matriz identidad ($A_{ij}=R_{ij}-\delta_{ij}$ donde δ_{ij} es la delta de Kronecker) [195].

1. Coeficiente de clustering: [186]

$$Clust = \sum_{i=1}^{N} \frac{\sum_{j,k=1}^{N} A_{i,j} A_{j,k} A_{k,i}}{RR_{i}}$$
(20)

donde $RR_i = \sum_{j=1}^{N} A_{i,j}$ es la tasa de recurrencia local.

2. Transitividad: [195]

$$Trans = \frac{\sum_{i,j,k=1}^{N} A_{jk} A_{ij} A_{ik}}{\sum_{i,j,k=1}^{N} A_{ij} A_{ik}}$$
(21)

Para obtener las características RQA, se utilizó el CRP Toolbox (TOCSY: http://tocsy.agnld.uni-potsdam.de).

3.4. Clasificadores

La detección de los episodios apneicos se realiza minuto a minuto, permitiendo así el análisis en tiempo real. De esta forma, se realiza una clasificación binaria que define para cada minuto si es apneico o no. Los clasificadores que se utilizan en los experimentos propuestos son: análisis discriminante lineal (LDA), análisis discriminante cuadrático (QDA) y regresión logística (LR). Todos ellos han sido ampliamente usados para la detección de apneas con buenos resultados [12, 15, 58, 60, 87, 90, 92, 110, 113]. Además, también ofrecen un equilibrio entre prestaciones, complejidad e interpretación, al contrario que otras técnicas de reconocimiento de patrones, que requieren la búsqueda de valores para diferentes parámetros por parte del usuario, lo que conlleva un proceso de entrenamiento más complejo [87].

3.4.1 Análisis discriminante lineal y cuadrático

LDA está basado en un modelo paramétrico cuyos parámetros se obtienen a partir del conjunto de datos de entrenamiento [198]. Una vez se completa este primer paso, el clasificador será capaz de mapear las características de entrada en clases de salida.

Una regla de clasificación basada en análisis discriminante, asume para las características una distribución Gaussiana multivariable dependiente de la clase:

$$f_k(x) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{p}{2}} |\Sigma_k|^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{1}{2}(x-\mu_k)^T \Sigma_k^{-1}(x-\mu_k)}$$
(22)

donde μ_k y Σ_k son el vector de medias y la matriz de covarianza de cada clase k (apnea y no apnea).

$$\hat{\mu}_k = \sum_{g_i = k} x_i / N_k \tag{23}$$

$$\widehat{\Sigma} = \Sigma_{k=1}^{K} \Sigma_{g_i=k} (x_i - \hat{\mu}_k) (x_i - \hat{\mu}_k)^T / (N - K)$$
(24)

donde N_k es el número de observaciones de la clase k.

En LDA, se asume que ambas clases tienen las mismas covarianzas ($\Sigma_k=\Sigma$), y el límite lineal entre clases se define como:

$$\delta_k(x) = x^T \Sigma^{-1} \mu_k - \frac{1}{2} \mu_k^T \Sigma^{-1} \mu_k + \log \pi_k$$
(25)

donde π_k es la probabilidad a priori de la clase k.

$$\hat{\pi}_k = N_k / N \tag{26}$$

Un segmento es clasificado como apneico si:

$$x^{T}\widehat{\Sigma}^{-1}(\widehat{\mu}_{ap} - \widehat{\mu}_{nap}) > \frac{1}{2}\mu_{ap}^{T}\widehat{\Sigma}^{-1}\widehat{\mu}_{ap} - \frac{1}{2}\mu_{nap}^{T}\widehat{\Sigma}^{-1}\widehat{\mu}_{nap} + \log\left(\frac{N_{nap}}{N}\right) - \log\left(\frac{N_{ap}}{N}\right)$$
(27)

donde N_{ap} y N_{nap} son el número de observaciones con y sin apnea, respectivamente.

Sin embargo, si se consideran diferentes las matrices de covarianza (Σ_k) para ambas clases, obtendríamos funciones discriminantes cuadráticas, y el límite entre clases se definiría como:

$$\delta_k(x) = -\frac{1}{2} \log |\Sigma_k| - \frac{1}{2} (x - \mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (x - \mu_k) + \log \pi_k$$
(28)

3.4.2 Regresión logística

Un clasificador LR estima directamente probabilidades a posteriori. La probabilidad de la clase apnea (p_{ap}) se define a través de la función logística:

$$p_{ap} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_p X_{ip})}}$$
(29)

donde X_{i1} , ..., X_{ip} representan el vector de características de entrada para el instante i, y $\beta_{0,...,p}$ son los coeficientes que ajustan el modelo. Para optimizar las prestaciones del clasificador, se define un umbral basado en esta probabilidad.

3.5. Selección de características

Un proceso de selección de características que tenga como resultado un conjunto reducido de características, formado por aquellas variables que mejor distinguen las dos clases (apnea y no apnea), tiene las siguientes ventajas: 1) evita el sobreajuste al descartar características redundantes e irrelevantes, 2) mejora las prestaciones del sistema, 3) reduce la dimensionalidad y, por tanto, la carga computacional, y 4) la

selección facilita la interpretación fisiológica de los resultados. En nuestros trabajos, utilizamos una validación con submuestreo repetido de forma aleatoria [113, 124, 127]. Este método permite evaluar las prestaciones de un grupo de características teniendo en cuenta sus interacciones, al contrario que otras técnicas de selección de características propuestas en la literatura, que solo evalúan las características de forma individual [47, 50, 59].

Durante todo el proceso se usa únicamente el definido como conjunto de entrenamiento (conjunto L). La representación gráfica del proceso de selección de características se muestra en la figura 3.5. El conjunto L se divide en dos grupos de sujetos, que forman el conjunto de entrenamiento y el conjunto de validación. Cada uno de ellos contiene los vectores de características de los pacientes seleccionados en cada iteración. De esta forma evitamos que los vectores de características de un paciente estén simultáneamente en el conjunto de entrenamiento y en el de validación. En general, el número de iteraciones se fija en 200, ya que este valor permite obtener resultados estables.



Fig 3.5. Representación gráfica del proceso de selección de características.

El proceso se realiza en dos pasos. En primer lugar, se crea el ranking de características de acuerdo con el número de veces que una determinada característica es seleccionada por el método secuencial de selección de variables hacia adelante (basado en las prestaciones del clasificador). En cada iteración, el conjunto óptimo de características se corresponde con el que alcanza la mayor tasa de acierto en el conjunto de validación. En el segundo paso, de nuevo repitiendo un proceso de validación con submuestreo repetido de forma aleatoria, se obtiene la tasa de error para un número creciente de características. Estas son introducidas en el mismo orden que aparecen en el ranking creado en el primer paso. Este procedimiento hace posible la evaluación de la tasa de error media, obtenida para los datos de validación mientras se va aumentando el número de características. El conjunto de características seleccionado finalmente será el que produzca la mínima tasa de error media. En todos los casos, el número de características.

CAPÍTULO 4:

Detección de la apnea del sueño mediante análisis espectral, cepstral y no lineal de la HRV

4.1. Introducción

En contribuciones previas [12, 123-124, 126], se introdujeron los coeficientes cepstrum (CC) y el banco de filtros (Fbank) al objeto de extraer información relativa a los contenidos en frecuencia, y el análisis de fluctuación sin tendencia (DFA) para descubrir las características no lineales del proceso fisiológico asociado a la apnea del sueño. En el trabajo que se propone en este capítulo que, tal como se indicó en la introducción, fue publicado en Computers in Biology and Medicine [127], pretendíamos ir un paso más allá en la caracterización del OSAS, realizando un estudio sistemático en el que combinamos las características citadas anteriormente (CC, Fbank y DFA). Hasta donde llega nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se realiza el estudio del efecto conjunto de estas variables.

El presente análisis nos permite descubrir la importancia relativa de cada una de las características extraídas, ya que el principal objetivo es la caracterización del proceso subyacente desde el punto de vista de la HRV. Esto nos permitirá, en última instancia,

introducir esta información en sistemas expertos y, finalmente, contribuir a la descripción de los mecanismos que regulan la apnea del sueño.

Se propone el uso de un procedimiento de selección de características con el fin de determinar aquellas variables que mejor discriminan entre minutos apneicos y no apneicos y que, por tanto, dan lugar a las mejores tasas de reconocimiento. Por último, el conjunto de características seleccionadas, se introduce en tres clasificadores diferentes: LDA, QDA y LR. Todas las posibles combinaciones de estrategias de extracción de características y clasificadores nos permitirán encontrar aquella que presenta las mejores prestaciones en el proceso de cuantificación.

En este trabajo, la clasificación se realiza de dos maneras: por segmentos y por pacientes. En la clasificación por segmentos, también denominada cuantificación, el clasificador binario decide si el minuto evaluado muestra apnea o no. En la clasificación por pacientes, basada en los resultados obtenidos en la cuantificación, se define una etiqueta global que establecerá si el sujeto pertenece al grupo de control o padece de OSAS.

4.2. Materiales y métodos

En lo que se refiere a las bases de datos utilizadas, se incluyen los 70 registros de Physionet, ya que en el trabajo expuesto en este capítulo únicamente se emplea la señal ECG. La composición de los conjuntos L y T, para entrenamiento y test, respectivamente, queda definida según se indicó en el apartado 3.1.

Con respecto a la base de datos HuGCDN2014-OXI, al igual que en Physionet, solo se emplea la señal electrocardiográfica. En estos experimentos se incluyen los pacientes que forman parte del grupo 1, de control, y del grupo 2, pacientes desaturadores. Cada uno de los conjuntos, L y T, contiene la mitad de los pacientes de los respectivos grupos (19 de control y 17 pacientes desaturadores).

El primer paso a realizar es el preprocesado de la señal electrocardiográfica (ver sección 3.2), a partir del cual se obtendrá la serie RR de cada trama de cinco minutos del ECG. Una vez se crea la serie RR, se extraen las variables que formarán el vector de características para cada una de las tramas: banco de filtros (Fbank) (ver sección 3.3.2.A), coeficientes cepstrum (CC) (ver sección 3.3.2.B) y análisis de fluctuación sin tendencia (DFA) (ver sección 3.3.2.C).

En lo que se refiere a la selección de características, el procedimiento seguido es el que se expone en la sección 3.5. De acuerdo con la figura 3.5, "todas las características" serán, según el caso: CCs, Fbanks, DFAs, CCs+DFAs, Fbanks+DFAs y Fbanks+CCs+DFAs. El algoritmo de selección de características se lleva a cabo para cada uno de los clasificadores. De esta forma se extraerán las variables que mejor describen el patrón de RR presente en el OSAS. Los tres clasificadores empleados (LDA, QDA y LR) se explican en la sección 3.4.

4.3. Resultados

Dos son los principales objetivos del análisis de datos que se presenta a continuación. Por un lado, evaluar las prestaciones de las diferentes estrategias propuestas para llevar a cabo la extracción de características de la serie RR, obtenida a partir de señales electrocardiográficas. Y por otro, analizar el rendimiento del sistema en el proceso de clasificación por segmentos, en el que se define cada minuto como apneico o normal. Esto nos permitirá profundizar en el conocimiento del sistema fisiológico asociado a la apnea del sueño.

4.3.1. Clasificación por segmentos y selección de características

Como se indicó anteriormente, se utilizan características obtenidas a partir del análisis espectral (banco de filtros: Fbank) y cepstral (CC), y variables DFA. El objetivo es evaluar cómo varían las prestaciones del sistema cuando diferentes tipos de características cuantifican de forma independiente los minutos de apnea, y analizar si la combinación de las mismas enriquece el vector de características, mejorando así, de forma indirecta, las prestaciones. Al conjunto de características obtenidas para cada uno de los casos se le aplica el algoritmo de selección de características, y el subconjunto elegido se introduce en los respectivos clasificadores: LDA, QDA y LR. Todas las combinaciones propuestas y los resultados obtenidos para cada uno de los conjuntos de test (T), se muestran en la tabla 4.1 (Physionet) y 4.2 (HuGCDN2014-OXI). Las tablas 4.3 y 4.4, para Physionet y HuGCDN2014-OXI, respectivamente, contienen las 10 primeras características elegidas en cada caso, en el orden en el que aparecen en la selección. Para evaluar las prestaciones se recurre a la tasa de acierto y al área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), conocida como AUC (Area Under Curve). Los resultados se obtuvieron para el punto de la curva para el cual se maximiza la suma de sensibilidad y especificidad. La figura 4.1 muestra, para la mejor combinación de tipos de características - clasificador, las curvas ROC para test en ambas bases de datos, obtenidas variando el umbral de detección.

Los resultados muestran que, independientemente de la base de datos utilizada, la mejor cuantificación siempre se logra cuando se combinan los tres tipos de características: CC, Fbank y DFA. La única diferencia es que en Physionet se obtienen los mejores resultados (tasa de acierto: 84.76%; sensibilidad: 81.45%; especificidad: 86.82%, AUC: 0.92) usando el clasificador QDA, y en HuGCDN2014-OXI (tasa de acierto: 81.96%; sensibilidad: 70.95%; especificidad: 85.47%; AUC: 0.87) con el clasificador LDA. Los resultados sugieren que existe información espectral y cepstral relevante, así como correlaciones a corto plazo, que juegan un papel importante en el proceso de clasificación.

En lo que se refiere a la selección de características, la figura 4.2 muestra la evolución de la tasa de error promedio en función del número de características seleccionadas

para los mejores casos en ambas bases de datos. La línea horizontal punteada representa la tasa de error obtenida sin selección de características. Destacada con un círculo, se muestra la mínima tasa de error de clasificación. El número de características que corresponde a los citados puntos (eje x), coincide con el número que aparece en la tercera columna de las tablas de resultados (tablas 4.1 y 4.2).

	N(or)	N(rod)		Por segr	mento	Por paciente			
	N(01.)	N(reu.)	ACC.	SENS.	ESPE.	AUC	ACC.	SENS.	ESPE.
CC+LDA	20	16	77.01	69.85	81.46	0.84	76.67	80.00	70.00
CC+QDA	20	15	79.27	77.54	80.36	0.88	93.33	95.00	90.00
CC+LR	20	18	78.16	73.04	81.35	0.85	83.33	85.00	80.00
Fbank+LDA	34	13	80.01	78.44	80.99	0.87	90.00	90.00	90.00
Fbank+QDA	34	17	82.42	81.10	83.25	0.91	96.67	95.00	100.00
Fbank+LR	34	13	79.98	77.98	81.23	0.87	93.33	90.00	100.00
CC+DFA+LDA	22	5	82.90	81.03	84.07	0.91	90.00	85.00	100.00
CC+DFA+QDA	22	7	82.48	76.44	86.24	0.90	90.00	85.00	100.00
CC+DFA+LR	22	5	82.62	77.49	85.81	0.90	86.67	85.00	90.00
Fbank+DFA+LDA	36	6	81.66	79.41	83.07	0.89	93.33	90.00	100.00
Fbank+DFA+QDA	36	4	80.24	81.98	79.18	0.89	93.33	90.00	100.00
Fbank+DFA+LR	36	6	81.69	78.86	83.46	0.89	93.33	90.00	100.00
DFA+LDA	2	2	80.08	83.92	77.73	0.88	93.33	90.00	100.00
DFA+QDA	2	2	79.30	83.35	76.81	0.88	96.67	95.00	100.00
DFA+LR	2	2	79.95	84.12	77.39	0.88	93.33	90.00	100.00
*+LDA	56	7	83.80	81.79	85.07	0.92	96.67	95	100
*+QDA	56	3	84.76	81.45	86.82	0.92	96.67	95	100
*+LR	56	7	83.57	80.80	85.30	0.91	93.33	90	100

* Fbank(1...34) + CC(35...54) + α_1 (55) + α_2 (56)

(N(or.): número original de características, N(red.): número de características seleccionadas, ACC: tasa de acierto, SENS: sensibilidad, ESPE: especificidad, AUC: área bajo la curva ROC).

Tabla 4.1. Prestaciones por segmento y por paciente en función del tipo de características, clasificador y número de características, en Physionet. El análisis por segmento se realizó utilizando el conjunto de test completo (conjunto T: 35 registros), y en el análisis por paciente se descartaron los 5 sujetos pertenecientes al grupo B.

Sin embargo, el decremento que se produce en el número de características tras el proceso de selección difiere en gran medida según el caso. En las tablas 4.1 (Physionet) y 4.2 (HuGCDN2014-OXI), se puede observar el número original de características (N(or.)) y el número tras la selección (N(red.)). Los únicos casos en los que no se propone ninguna reducción son aquellos en los que el vector de características está formado exclusivamente por las dos variables DFA. En estos casos, se puede observar que las tasas de acierto y los valores de AUC están por debajo de los obtenidos cuando estas variables (α_1 y α_2) se combinan con Fbank y con los coeficientes CC.

Los últimos tres casos, en los que se combinan todas las variables (Fbank, CC y DFA) en el vector de características, muestran los mayores decrementos en el número de características y, por tanto, la mayor reducción media (89.9% en Physionet y 88.7% en HuGCDN2014-OXI). Además, se pueden observar los mejores resultados para las dos bases de datos. En concreto, para las mejores combinaciones en ambas bases de datos (destacadas en negrita), el número de características se reduce de 56 a 3 en Physionet, y a 7, en HuGCDN2014-OXI, lo cual representa una caída drástica en ambos casos. Además, α_1 está siempre incluida en el conjunto final, mientras que α_2 es siempre descartada. Estos resultados son coherentes con los diagramas de dispersión que se muestran en la figura 4.3, en los que se representan α_1 y α_2 , para minutos apneicos y no apneicos, en ambas bases de datos. Los valores de α que se muestran fueron calculados para todos los sujetos que forman parte de los conjuntos de test en sendas bases de datos.

Para el mejor caso en cada base de datos, también se muestran en las figuras 4.4 (Physionet) y 4.5 (HuGCDN2014-OXI) los diagramas de caja de las características seleccionadas. En ellos es posible observar el grado de dispersión de cada una de ellas para minutos apneicos y no apneicos. Se aplicó el test de Wilcoxon para comparar las variables en los dos grupos bajo estudio. El test se realizó utilizando un nivel de significancia p = 0.05, y valores de p<0.05 se consideraron significativos. De acuerdo con los resultados, todas las variables seleccionadas son consideradas significativas. Los valores de las respectivas p se muestran en las figuras 4.4 y 4.5.

	N/an)	N(rod)		Por se	gmento	Por paciente			
	N(Or.)	N(red.)	ACC.	SENS.	ESPE.	AUC	ACC.	SENS.	ESPE.
CC+LDA	20	12	73.43	60.59	77.52	0.76	74.36	68.42	80.00
CC+QDA	20	15	75.85	61.29	80.49	0.80	84.62	84.21	85.00
CC+LR	20	14	74.93	57.63	80.45	0.76	74.36	63.16	85.00
Fbank+LDA	34	4	77.61	74.69	78.54	0.84	89.74	94.74	85.00
Fbank+QDA	34	3	76.34	67.89	79.04	0.81	89.74	94.74	85.00
Fbank+LR	34	5	76.10	76.86	75.86	0.84	89.74	94.74	85.00
CC+DFA+LDA	22	3	77.92	72.68	79.59	0.84	76.92	78.95	75.00
CC+DFA+QDA	22	7	77.17	70.03	79.45	0.83	74.36	84.21	65.00
CC+DFA+LR	22	3	78.29	71.97	80.31	0.84	76.92	78.95	75.00
Fbank+DFA+LDA	36	13	76.42	80.32	75.18	0.86	84.62	94.74	75.00
Fbank+DFA+QDA	36	5	75.71	82.13	73.66	0.86	87.18	94.74	80.00
Fbank+DFA+LR	36	15	77.41	79.17	76.84	0.85	87.18	94.74	80.00
DFA+LDA	2	2	75.10	74.93	75.15	0.83	82.05	94.74	70.00
DFA+QDA	2	2	71.16	80.82	68.08	0.83	76.92	94.74	60.00
DFA+LR	2	2	75.02	75.06	75.01	0.83	82.05	94.74	70.00
*+LDA	56	7	81.96	70.95	85.47	0.87	86.11	78.95	95.00
*+QDA	56	3	77.62	70.79	79.79	0.84	71.79	78.95	65.00
*+LR	56	9	81.48	70.24	85.06	0.86	84.62	78.95	90.00

* Fbank(1...34) + CC(35...54) + α_1 (55) + α_2 (56)

(N(or.): número original de características, N(red.): número de características seleccionadas, ACC: tasa de acierto, SENS: sensibilidad, ESPE: especificidad, AUC: área bajo la curva ROC).

Tabla 4.2. Prestaciones por segmento y por paciente en función del tipo de características, clasificador y número de características, en HuGCDN2014-OXI. El análisis se realizó utilizando el conjunto completo de test (conjunto T: 36 registros).

CC+LDA	4	13	16	15	14	11	12	18	19	17
CC+QDA	4	16	15	13	17	19	11	12	14	18
CC+LR	4	13	16	14	15	12	19	17	11	18
Fbank+LDA	2	3	4	1	14	23	22	16	24	6
Fbank+QDA	2	3	4	14	1	17	16	12	13	5
Fbank+LR	2	3	4	14	1	23	22	16	24	12
CC+DFA+LDA	21	22	1	2	3					
CC+DFA+QDA	21	1	22	19	4	16	17			
CC+DFA+LR	21	22	1	3	4					
Fbank+DFA+LDA	35	2	1	22	24	23				
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA	35 35	2 1	1 2	22 23	24	23				
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR	35 35 2	2 1 35	1 2 1	22 23 22	24 24	23 23				
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA	35 35 2 1	2 1 35 2	1 2 1	22 23 22	24 24	23 23				
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+QDA	35 35 2 1 1	2 1 35 2 2	1 2 1	22 23 22	24	23				
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+QDA DFA+LR	35 35 2 1 1 1	2 1 35 2 2 2 2	1 2 1	22 23 22	24 24	23				
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+QDA DFA+LR *+LDA	35 35 2 1 1 1 55	2 1 35 2 2 2 2 2 2	1 2 1 35	22 23 22 1	24 24 22	23 23 24	42			
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+QDA DFA+LR *+LDA *+QDA	35 35 2 1 1 1 55 55	2 1 35 2 2 2 2 2 1	1 2 1 35 35	22 23 22 1	24 24 22 22	23 23 24	42			

* Características 1 a 34: Fbanks; características 35 a 54: CCs; características 55 y 56: α_1 y α_2 , respectivamente.



CC+LDA	3	15	1	16	13	18	12	11	6	17
CC+QDA	1	13	3	15	2	12	14	16	19	11
CC+LR	3	15	16	1	13	18	12	11	17	6
Fbank+LDA	2	1	3	6						
Fbank+QDA	1	2	6							
Fbank+LR	2	1	4	3	6					
CC+DFA+LDA	22	21	1							
CC+DFA+QDA	1	21	22	5	13	19	8			
CC+DFA+LR	21	22	1							
Fbank+DFA+LDA	2	35	1	3	11	12	36	9	10	14
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA	2 1	35 35	1 2	3 16	11 12	12	36	9	10	14
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR	2 1 2	35 35 1	1 2 35	3 16 3	11 12 9	12	36 11	9	10 36	14 4
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA	2 1 2 2	35 35 1 1	1 2 35	3 16 3	11 12 9	12 10	36 11	9 12	10 36	14 4
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+LDA DFA+QDA	2 1 2 2 2	35 35 1 1 1	1 2 35	3 16 3	11 12 9	12 10	36 11	9 12	10 36	14 4
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+LDA DFA+QDA DFA+LR	2 1 2 2 2 2 2	35 35 1 1 1 1	1 2 35	3 16 3	11 12 9	12	36	9 12	10 36	4
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+QDA DFA+LR *+LDA	2 1 2 2 2 2 2 2 2	35 35 1 1 1 1 35	1 2 35 55	3 16 3	11 12 9 11	12 10 12	36 11 51	9 12	10 36	14 4
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+QDA DFA+LR *+LDA *+QDA	2 1 2 2 2 2 2 2 2 2 35	35 35 1 1 1 1 35 1	1 2 35 55 55	3 16 3 1	11 12 9 11	12 10 12	36 11 51	9 12	10	14 4
Fbank+DFA+LDA Fbank+DFA+QDA Fbank+DFA+LR DFA+LDA DFA+QDA DFA+LR *+LDA *+QDA *+LR	2 1 2 2 2 2 2 2 2 2 35 2	35 35 1 1 1 1 35 1 35	1 2 35 55 55 55	3 16 3 1 1 51	11 12 9 11 3	12 10 12 12	36 11 51 4	9 12 52	10 36 9	14 4

* Features 1 to 34 correspond to the Fbanks, features 35 to 54 to the CCs, feature 55 to α_1 and feature 56 to α_2 .

 Tabla 4.4. Características seleccionadas tras el proceso de selección de características en HuGCDN2014-OXI.


Fig 4.1. Curvas ROC para test en ambas bases de datos, para la mejor combinación de tipo de característica - clasificador, obtenidas variando el umbral de detección: (A) Physionet y (B) HuGCDN2014-OXI. Los valores obtenidos para el área bajo la curva (AUC) se muestran en la leyenda.



Fig 4.2. Evolución de la tasa de error promedio (200 iteraciones) en función del número de características en (A) Physionet y (B) HuGCDN2014-OXI.



Fig 4.3. Diagramas de dispersión de α_1 y α_2 , en minutos apneicos y no apneicos, en los conjuntos de test (T): (A) Physionet (35 registros) y (B) HuGCDN2014-OXI (36 registros).



Fig 4.4. Diagramas de caja de las características seleccionadas para la mejor combinación en Physionet.



Fig 4.5. Diagramas de caja de las características seleccionadas para la mejor combinación en HuGCDN2014-OXI.

4.3.2. Clasificación por pacientes

A pesar de que el propósito del presente estudio es la clasificación automática de eventos apneicos, el objetivo final de cualquier propuesta que se presenta para simplificar la polisomnografía es el diagnóstico de pacientes con apnea del sueño. Por esa razón, se realiza la clasificación por pacientes de acuerdo con la estimación del AHI, calculado a partir del número de minutos apneicos por sujeto. En concreto, el valor del AHI se obtiene calculando el número medio de minutos con apnea por hora, esto es, sumando el número total de minutos apneicos, dividido por el número total de minutos del correspondiente registro, y multiplicando el resultado por 60 [51].

El umbral para decidir si el sujeto pertenece al grupo de control o al grupo de pacientes apneicos se define para un AHI estimado de 15. Este valor ha sido ampliamente usado en la literatura en el contexto de la apnea del sueño [199-201]. En Physionet descartamos los cinco pacientes del grupo B del conjunto de test, tal como se

indicaba en las instrucciones de la competición internacional llevada a cabo de forma conjunta por Computers in Cardiology y Physionet [114]. Los resultados se muestran en las tablas 4.1 (Physionet) y 4.2 (HuGCDN2014-OXI). En los mejores casos, el número de errores en la clasificación global es uno (de 30 sujetos) y 5 (de 36 sujetos), en Physionet y HuGCDN2014-OXI, respectivamente.

4.4. Discusión

Este es el primer estudio que compara de forma sistemática las prestaciones de un sistema de detección de apnea combinando información espectral, cepstral y variables DFA, extraídas de la HRV. En esta sección nos centraremos en el significado fisiológico de las características seleccionadas, y compararemos los resultados con los obtenidos en trabajos previos.

4.4.1. Significado fisiológico de las características seleccionadas

El aspecto más importante, en lo que se refiere a la interpretación fisiológica, es el análisis de la selección de características que se realiza en cada una de las combinaciones propuestas.

4.4.1.1. CC y CC+DFA

El análisis cepstral es especialmente adecuado para la detección de estructuras periódicas en las señales. Además, presenta otra propiedad fundamental, utilizada con frecuencia en el contexto del análisis de la voz, que nos permite separar la excitación, de la función de transferencia del sistema. El análisis cepstral es útil en este contexto porque la excitación periódica de baja frecuencia de las cuerdas vocales y los formantes del tracto vocal son aditivos y se presentan en diferentes regiones del dominio quefrency. En este sentido, se podría encontrar un comportamiento paralelo en las series RR [126], ya que existe una periodicidad de baja frecuencia durante la apnea (CVHR), y una periodicidad de alta frecuencia (RSA), durante la respiración normal. Esta técnica, aplicada al análisis de las series RR al objeto de detectar periodicidades durante episodios de apnea, la habíamos utilizado en estudios previos con buenos resultados [123-124, 126].

Si se analizan las características seleccionadas cuando se utilizan solo los CCs, se puede observar que la mayoría de ellos aparecen en el conjunto final, incluido el primer CC. Concentrándonos en los coeficientes que primero figuran en la lista, podemos ver que, en Physionet, el cuarto coeficiente, relacionado con la componente RSA (0.25 ciclos/pulso), resulta especialmente importante, ya que siempre aparece en primera posición. Los siguientes en importancia serían los coeficientes 13, 14, 15 y 16, que están relacionados con las fluctuaciones de baja frecuencia que se producen durante las pausas respiratorias. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Ravelo-García et al. [124]. En HuGCDN2014-OXI se observa un comportamiento similar. En este caso, el

tercer coeficiente y los coeficientes 15 y 16 aparecen en la mayoría de los casos en las primeras posiciones. La interpretación sería la misma que la realizada para Physionet. Podemos deducir que en torno a los CCs 4 y 15 existe información con elevado poder discriminante para la detección de apneas durante el sueño.

Los resultados cambian notablemente cuando se combinan los CCs y las variables DFA (α_1 y α_2). En este caso, el algoritmo de selección de características descarta la mayoría de los CCs, a excepción de los primeros, que aparecen en las primeras posiciones, e incluye siempre las variables DFA.

4.4.1.2. Fbank y Fbank+DFA

En las combinaciones en las que solo se incluye Fbank, se puede observar que en Physionet las primeras características seleccionadas son los Fbanks 2, 3 y 4, que se corresponden con el rango definido entre 0.015 y 0.05 ciclos/pulso. Estos valores coinciden con los márgenes establecidos por Acharya et al. (0.01 a 0.05 ciclos/pulso) para la detección de la CVHR [131]. A continuación, y casi al mismo nivel de importancia, aparecen Fbank 1 (hasta 0.015 ciclos/pulso), la parte más baja del citado rango definido por Acharya et al., y Fbank 14 (en torno a 0.2 ciclos/pulso), que representa la componente RSA. En HuGCDN2014-OXI, los dos primeros Fbanks, que contienen la información espectral hasta 0.03 ciclos/pulso, son siempre seleccionados en las primeras posiciones.

Sin embargo, cuando se combinan los Fbanks con las variables DFA, a diferencia de lo que sucedía con los CCs, α_1 es seleccionada siempre, pero α_2 solo aparece dos veces en la base de datos HuGCDN2014-OXI, y no en las primeras posiciones. En lo que se refiere a los Fbanks incluidos en el conjunto final, los dos primeros Fbanks ocupan, en ambas bases de datos, una posición privilegiada en la lista. Esto quiere decir que, al combinar las variables DFA y los Fbanks, alcanzamos la mayor capacidad discriminante usando información de muy baja frecuencia (VLF), que está relacionada con las fluctuaciones frecuenciales durante las fases apneicas.

4.4.1.3. DFA

En la sección 3.3.2.C, mostrábamos el análisis de escalado (ver figura 3.4) de dos segmentos de 5 minutos que representaban un evento apneico y uno no apneico, respectivamente. En la gráfica se puede observar que el comportamiento de escala es diferente en ambos casos. Sin embargo, tienen en común que los exponentes de escalado (α_1 y α_2) son mayores que 0.5, lo que indica la presencia de correlaciones a corto y a largo plazo. Además, los valores de α_1 son, en ambos casos, mayores que los de α_2 , lo que evidencia que las correlaciones a corto plazo son mayores que las existentes a largo plazo. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Penzel et al. [31]. Ellos aplicaron DFA al análisis de la HRV para la detección de apneas del sueño, pero considerando las fases del sueño. En concreto, combinaron el análisis espectral con

DFA, pero los parámetros espectrales con los que trabajaron eran diferentes a los incluidos en nuestro estudio. Al contrario que en nuestro análisis, concluyeron que los cambios asociados a la HRV en presencia de eventos respiratorios resultaban mejor cuantificados a través de un análisis de escalado que por medio del análisis espectral. En sus conclusiones, relacionaban α_1 con los efectos de la respiración sobre la frecuencia cardiaca y, con respecto a α_2 , lanzaban como hipótesis que podría estar relacionada con los efectos de las funciones cerebrales más lentas, tales como la regulación del sueño sobre la frecuencia cardiaca. En nuestro trabajo, esto justificaría la elección de α_1 como una de las características más importantes en el proceso de cuantificación, ya que está basado en la HRV.

Si nos centramos en los valores de las dos variables DFA, podemos observar que, para correlaciones a corto plazo, representadas por α_1 , los valores durante los minutos apneicos son mayores que durante los minutos no apneicos. Esto significa que en apnea hay mayores correlaciones en la señal, lo que sugiere que se produce una pérdida de complejidad y un aumento de la regularidad del sistema. Estos resultados se corresponden con los obtenidos por otros autores, no solo en el contexto del sistema cardiovascular: Javorka et al. [191] destacaron la pérdida de complejidad que se producía en la dinámica de la frecuencia cardiaca en pacientes con diabetes mellitus, y Puthanmadam y Hyttinen [202] refirieron en sus estudios la disminución que se producía en la complejidad estructural del electroencefalograma (EEG) en pacientes con epilepsia frente a pacientes sanos. Se puede concluir que, en general, existe una tendencia hacia la disminución de la complejidad en sistemas fisiológicos que presentan patologías.

También se pueden observar diferencias en el exponente de escalado a largo plazo (α_2) para minutos apneicos y no apneicos. Por otro lado, queda de manifiesto el *'crossover phenomena'* sugerido por Peng et al. [163], asociado a un cambio en los exponentes de escalado a corto y a largo plazo. Los valores obtenidos se corresponden aproximadamente con los presentados por Ivanov et al. [203] en pacientes dormidos.

4.4.1.4. CC + Fbank + DFA

Por último, nos centramos en el análisis de las últimas tres líneas de las respectivas tablas (tablas 4.3 y 4.4), en las cuales se combina toda la información disponible (CCs, Fbanks y variables DFA), y para las que se obtienen los mejores resultados. En estos casos, el proceso de selección de características arrojó resultados robustos, ya que, independientemente de la base de datos, el subconjunto de variables seleccionadas es similar. De acuerdo con los resultados, las tres variables que contienen la información más significativa para el proceso de cuantificación son: el primer Fbank, el primer CC y α_1 . El segundo Fbank también es seleccionado en los casos donde el clasificador es LDA o LR. Estos resultados refuerzan nuestra teoría inicial, en la que exponíamos que cada uno de los tipos de características propuestos (Fbank, CC and DFA) contribuye al incremento de las tasas de clasificación y AUCs, ya que aportan información valiosa y

complementaria sobre el comportamiento del ritmo cardiaco en el contexto de la apnea del sueño. Por otro lado, también respalda la idea de que el sistema que subyace presenta características lineales y no lineales.

El hecho de que, de las características espectrales, se seleccionen los primeros elementos, refuerza la teoría de que en las frecuencias muy bajas del espectro (en torno a 0.02 ciclos/pulso), encontramos información relevante para la clasificación. Esto implica, además, que, tras la combinación de estas características lineales y no lineales, la información relativa a la RSA (0.25 ciclos/pulso) es descartada, lo que demuestra la superioridad de las componentes de muy baja frecuencia, que son reflejo de la frecuencia de repetición de las apneas. Estas conclusiones coinciden con las alcanzadas por Mendez et al. [41, 46]. Por todo ello, podemos establecer que la información contenida en las citadas variables resulta relevante para la descripción del proceso fisiológico.

Por otro lado, que α_1 sea siempre incluida en el vector de características seleccionadas, coincide con los resultados obtenidos por Ravelo-García et al. [126]. Sin embargo, α_2 es siempre descartada. Esto podría deberse a su pobre capacidad discriminante en el contexto de la HRV, pero también podría atribuirse a que las tramas no son lo suficientemente largas como para reflejar las correlaciones a largo plazo. Estas conclusiones son coherentes con los resultados que se muestran en la figura 4.3, y con las alcanzadas por Penzel et al. [31], que también constataron que las correlaciones a corto plazo aparentaban ser mucho más discriminantes que las presentes a largo plazo.

Por último, y tras el análisis global de las tablas 4.3 y 4.4, podemos deducir que la importancia relativa de las diferentes características en la tarea de clasificación depende de la combinación que se haga de ellas en el vector de características. Sin embargo, cuando todas las variables se asocian, los resultados son concluyentes. Independientemente de la base de datos, la combinación de información espectral (Fbank) y cepstral (CC) con información relativa a las correlaciones a corto plazo (α_1) (DFA) nos aportan la máxima capacidad discriminante y la mejor descripción del proceso fisiológico subyacente.

4.4.2. Limitaciones del método propuesto

A pesar de las contribuciones del trabajo, es necesario señalar algunas limitaciones del presente estudio en lo que se refiere a las bases de datos utilizadas. La primera de ellas, Physionet, es una base de datos ampliamente usada en los trabajos relativos a la detección de la apnea del sueño. Presenta ciertos inconvenientes, tales como un número limitado de sujetos, cuyas edades varían entre 27 y 63, o la inclusión de un pequeño número de mujeres (en los grupos A and B, dos en sendos grupos). Esto último resulta especialmente importante, ya que, de acuerdo con recientes estudios, existe información de la HRV en presencia de apnea del sueño, que es dependiente del género

[58]. En futuros estudios, esta consideración podría ser tenida en cuenta para realizar un proceso de entrenamiento y validación diferenciado por géneros. Además, sería deseable que la base de datos incluyera pacientes apneicos con diferentes patologías cardiovasculares, lo cual afectaría probablemente a las prestaciones del sistema. Por todo ello, entendemos que, para una validación clínica del método propuesto, sería necesaria una base de datos más amplia, que incluyera pacientes de mayor edad, un número mayor de mujeres, así como pacientes con patologías cardiacas. En lo que se refiere a la otra base de datos utilizada, HuGCDN2014-OXI, el hecho de contar solo con sujetos de control y con pacientes con OSAS severa, también debería ser considerado una limitación.

4.4.3. Comparación con trabajos previos

En este apartado comparamos las prestaciones del sistema propuesto para la clasificación del OSAS con las de otros trabajos existentes en la literatura. La tabla 4.5 muestra una selección de los métodos más representativos que utilizan Physionet, una base de datos frecuentemente incluida en este tipo de estudios. Solo se consideran los trabajos que emplean esta base de datos, ya que, como se comentó anteriormente, para realizar una comparación significativa, es necesario tener en cuenta resultados obtenidos de la misma base de datos.

La citada tabla muestra los resultados obtenidos para la clasificación por segmento y por paciente. Al contrario que en otros estudios comparativos, se le da especial importancia al número de características y al número de registros utilizados en los experimentos.

Tal como se muestra en la tabla 4.5, Mendez et al. [41, 46] obtienen altas tasas de clasificación. Sin embargo, en sus trabajos descartan 20 registros que no satisfacen ciertos criterios de calidad. Es decir, su método requiere el uso de bases de datos de alta calidad, que no están normalmente disponibles, ya que las señales fisiológicas son, por naturaleza, ruidosas. En este sentido, nuestro método resulta más robusto, porque no requiere la citada preselección.

Otros resultados destacables son los obtenidos por Schrader et al. [27], de Chazal et al. [30], Karandikar et al. [51] y Nguyen et al. [53]. En todos estos estudios, el punto débil está en la elevada dimensionalidad del espacio de características, por encima de 20. De la tabla 4.5 se puede concluir que el método propuesto ofrece mejores tasas de acierto por segmento que la mayoría de los trabajos del estado del arte. Solo hay una excepción, el propuesto por Song et al. [60]. Ellos obtienen una tasa de acierto por segmento ligeramente superior a la ofrecida por nuestro método, en concreto 86.2%, pero aplicando 9 características. Además, derivan dos señales del ECG, RR y EDR, al igual que Varon et al. [59]. Sin embargo, en nuestra propuesta, solo es necesario extraer la serie RR del ECG, lo que simplifica la etapa de preprocesado. Por todo lo anterior, consideramos que los resultados obtenidos son muy prometedores. En resumen, se han conseguido prestaciones mejores o equivalentes a las obtenidas por otros métodos de la literatura con un bajo coste computacional, ya que solo se requieren 3 características, a nuestro mejor entender, el menor número de características jamás usado en este contexto.

Método	Año	Nº de	Nº de			Por		
		registros	características	Acc(%)	Sen(%)	Espe(%)	AUC	paciente Acc.(%)
Spectral features and LDA [27]	2000	70	30	88.31	-	-	-	93.3
Temporal and spectral RR and EDR features and LDA [30]	2003	70	88	90	86.4	92.3	-	100
Sample entropy, spectral features [37]	2007	70	6	72.9	72.2	73.3	-	90
Temporal and spectral features from RR and QRS area and kNN [41]	2009	50	10	88	85	90	-	100
WA and QDA [46]	2010	50	10	89.07	90.37	86.37	-	100
RQA of HRV and EDR, and Autoneural model [51]	2013	70	21	88.06	91.93	85.84	-	-
RQA and soft decision fusion rule (SVM and NN) [53]	2014	70	72 33	85.26 84.19	86.37 85.81	83.47 81.69	-	-
Principal components of QRS and orthogonal subspace projections (LS- SVM) [59]	2015	70	6	84.74	84.71	84.69	0.88	100
HMM and SVM [60]	2016	70	9	86.2	82.6	88.4	0.94	97.1*
Hermite basis functions and LS- SVM [62]	2016	70	5	83.8	79.5	88.4	0.83	97.14*
Filterbank, Cepstrum, DFA and QDA (nuestra propuesta)	2017	70	3	84.76	81.45	86.82	0.92	96.67

* Se incluye el grupo B del conjunto de test.

Tabla 4.5. Comparación de los resultados de clasificación por segmento y por paciente enla base de datos Physionet.

En lo que se refiere a las tasas de acierto en la clasificación por pacientes, el algoritmo propuesto ofrece resultados comparables con los obtenidos por los diferentes métodos del estado del arte. En concreto, solo uno de los 30 registros es clasificado de forma incorrecta.

En resumen, los resultados indican que el uso de ECGs de una sola derivación puede alcanzar buenas tasas de acierto en la detección de la apnea del sueño. Sin embargo, existe un margen para la mejora de las prestaciones del sistema global aplicando, por ejemplo, otros métodos de reconocimiento de patrones, y reglas de combinación de clasificadores, o introduciendo algoritmos alternativos de selección de características.

CAPÍTULO 5:

Detección de la apnea del sueño mediante análisis de cuantificación de recurrencias de la HRV

5.1. Introducción

El trabajo expuesto en este capítulo fue recientemente publicado en Plos One [128], tal como se indicó en la introducción. En él se estudia la HRV a través del análisis de cuantificación de recurrencias (RQA), con el objetivo de detectar apneas durante el sueño. Se considera que este tipo de análisis es especialmente adecuado en este contexto, debido a que el sistema cardiorespiratorio y la HRV, afectados por la apnea del sueño, son considerados dinámicos, no lineales y no estacionarios [117-118]. Además, Webber y Zbilut [204] y Guzzeti et al. [205] también sugirieron que el sistema de control de la frecuencia cardiaca es un sistema caótico determinista modulado por el SNA, en el cual son típicas las recurrencias dentro del espacio de estado [204].

RQA presenta diversas ventajas en la detección de cambios en la dinámica de las señales, que fueron comentadas en la sección 3.3.2.D. Sin embargo, es importante destacar que los valores de los parámetros de configuración implicados en esta técnica,

en concreto los parámetros del *embedding* (retardo y dimensión), y el umbral de distancia, tienen gran influencia sobre los resultados [206-207, 180].

Al objeto de contextualizar el trabajo expuesto en este capítulo, resulta interesante realizar una revisión de los trabajos relacionados con este tema. RQA ha sido empleado por otros autores para estudiar la HRV [54, 115, 179, 208-209]. Zbilut et al. utilizaron por primera vez los RPs para el estudio de la HRV en 1990 [210]. En 1998, Mammoliti et al. [211] introdujeron RQA para obtener información sobre las propiedades no lineales de la HRV, aplicando RQA a la serie RR. Concluyeron que la HRV en sujetos sanos y relajados está caracterizada por un comportamiento complejo y determinístico. Sin embargo, también sugirieron que serían necesarios más estudios para comparar los resultados con los obtenidos en otras condiciones fisiológicas, por ejemplo, en presencia de patologías. En los últimos 15 años, RQA se ha empleado, entre otros, para el análisis de la HRV en presencia de taquicardia ventricular [208], arritmias ventriculares [117], apnea del sueño [50-51, 53, 115], diabetes mellitus [191], fibrilación auricular paroxística [179], preeclampsia [212], y síncopes vasovagales [189]. Por todo ello, puede ser considerada una herramienta clásica para el análisis del sistema cardiaco.

En lo que se refiere a la apnea del sueño, los primeros autores que introdujeron RQA en este contexto fueron Maier y Dickhaus [115]. En concreto, compararon los resultados obtenidos al aplicar la matriz de distancias (DM), RPs, y técnicas espectrales, a la HRV. Concluyeron que, con las técnicas espectrales, siendo más simples y computacionalmente menos costosas, se obtienen resultados comparables a los obtenidos con los otros métodos. Por ello, cuestionaron la utilidad de RQA para profundizar en el reconocimiento de la apnea del sueño a partir de la HRV. En este caso, los autores utilizaron para los parámetros de embedding los siguientes valores: dimensión 7 y retardo 5. En cuando a la distancia umbral (ϵ), justificaron no emplear un valor fijo, debido a la variabilidad entre individuos y en un mismo individuo. En su lugar, controlaban el número de puntos recurrentes para cada vector, asignándoles a ε_i el quinto percentil de la distribución de todas las distancias. Por otro lado, también trabajaron directamente con la matriz de distancias, evitando así el uso de un umbral. Resulta importante destacar que solo se emplearon las medidas basadas en las estructuras diagonales. En este sentido, los autores no descartaban que la introducción de otras medidas RQA, y la asignación de valores distintos a los parámetros de configuración de RQA, pudieran mejorar los resultados.

Le et al. [50] combinaron las medidas RQA con la densidad espectral de potencia, obtenidas de la serie de intervalos RR, y aplicaron SVM para determinar los eventos apneicos. Usaron, al igual que Maier y Dickhaus [115], 7 y 5, para la dimensión y el retardo, respectivamente, y para la distancia umbral, el 10% del diámetro máximo del espacio de fase. Además de las medidas comunes, basadas en las estructuras diagonales y verticales de los RPs, introdujeron los tiempos de recurrencia de tipos 1 y 2, la RPDE, y

la transitividad. De acuerdo con sus resultados, la medida RQA más sensible es la máxima longitud de las líneas verticales.

Karandikar et al. [51] aplicaron RQA a la HRV y a la señal EDR, y realizaron diferentes combinaciones para evaluar el sistema de clasificación. En este caso, los parámetros para el *embedding* coinciden con los empleados por los dos autores anteriores [50, 115]. Concluyeron, al igual que Le et al. [50], que la medida RQA más sensible es la longitud de la línea vertical más larga. En este trabajo no existe referencia explícita al método utilizado para la selección de la distancia umbral.

Nguyen et al. [53] aplicaron RQA solo a la HRV. La novedad en esta propuesta es que se emplea por primera vez el método FAN para la selección de la distancia umbral en el contexto de la apnea del sueño. De esta forma, intentaban capturar mejor la dinámica de la frecuencia cardiaca asociada al OSAS. En concreto, se evaluaron 8 valores diferentes, desde 2.5% a 20%. En su opinión, FAN es más adecuado para el análisis de la HRV, dado que no requiere que los atractores tengan volúmenes similares al realizar la comparación de los comportamientos del espacio de fase. De esta forma, se define el porcentaje de puntos de recurrencia que tendrá cada estado [213]. También cambiaron la selección de los parámetros del embedding, eligiendo para la dimensión y el retardo, 6 y 10, respectivamente. Al contrario que otros autores, determinaron la dimensión estimando el número de variables que en su opinión influían sobre el sistema. Y el retardo fue definido como el tiempo requerido para conseguir independencia entre las variables y evitar redundancias. En lo que se refiere a los sistemas de clasificación, aplicaron SVM, redes neuronales (Neural Networks (NN)), y una regla de fusión que combinaba los resultados. En general mejoraron los resultados obtenidos en trabajos previos.

Y finalmente, Cheng et al. [119] emplearon una versión modificada de RQA, RQA heterogénea(HRQA), para la detección de apneas del sueño y, de nuevo, cambiaron los valores para los parámetros de configuración del *embedding*: 5 y 3 para el retardo y la dimensión, respectivamente.

Si analizamos los estudios llevados a cabo por diferentes autores que han aplicado RQA al análisis de la HRV (ver tabla 5.1) [117, 173, 178-179, 181, 189, 191, 208, 211-213], y, en particular, en el contexto de la apnea del sueño [50-51, 53, 115, 119], podemos concluir que no existe acuerdo ni sobre el conjunto de parámetros óptimo que debería utilizarse para el *embedding*, ni sobre el mejor método para encontrar la distancia umbral. En relación con los artículos referidos a la apnea del sueño, la mayoría usa la misma base de datos, Physionet, y emplean las mismas estrategias para obtener el valor de los parámetros. Sin embargo, se puede observar que para la dimensión se utiliza, según el caso: 3 [119], 6 [53] y 7 [50-51, 115]; y para el retardo: 5 [50-51, 115, 119] y 10 [53]. Por otro lado, también se introducen diferentes criterios para la definición del umbral. El aspecto más importante a tener en cuenta es que la elección

de estos parámetros está relacionada con la estructura y las características dinámicas del sistema asociado a la apnea del sueño. Y aunque podemos encontrar diferentes valores, todos están tratando de describir el mismo sistema.

Artículo	Retardo	Dimensión
[211] RQA describes the complex and deterministic behavior of HRV in healthy subjects	4	8
[178] A nonlinear explanation of aging-induced changes in heartbeat dynamics	1	15
[208] Recurrence Quantification Analysis to characterize the heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia	1	3-15
[173] Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals	-	10
[181] Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart- rate-variability data	-	3, 6, 9, 12
[117] Linear and nonlinear evaluation of ventricular arrhythmias	8	10
[115] Recurrence analysis of nocturnal heart rate in sleep apnea patients	5	7
[191] Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus.	Fijado individualmente para cada registro	10
[213] The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics	Fijado individualmente para cada registro	10
[179] Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using recurrence plot-based features of the RR-interval signal.	1	7
[50] Prediction of sleep apnea episodes from a wireless wearable multisensor suite.	5	7
[51] Detection of sleep apnea events via tracking nonlinear dynamic cardio- respiratory coupling from electrocardiogram signals.	5	7
[212] Classifying healthy women and preeclamptic patients from cardiovascular data using recurrence and complex network methods.	-	-
[53] An online sleep apnea detection method based on recurrence quantification analysis.	10	6
[189] Recurrence plot of heart rate variability signal in patients with vasovagal syncopes.	-	-
[119] Heterogeneous recurrence analysis of heartbeat dynamics for the identification of sleep apnea events.	5	3

Los artículos relacionados con la apnea del sueño están destacados en negrita.

'-' se muestra en los casos en los que no se especifica el valor.

Tabla 5.1. Parámetros de embedding seleccionados en artículos que aplican RQA a la HRV.

Por tanto, podemos observar que la búsqueda de los parámetros de configuración involucrados en RQA (dimensión, retardo y distancia umbral) continúa siendo una cuestión abierta y ampliamente discutida, especialmente en el caso de la distancia umbral.

En vista de los antecedentes expuestos, este trabajo tiene dos objetivos fundamentales. Por un lado, nos concentramos en la selección de los parámetros RQA. Dado que no existen unos valores globalmente aceptados para el estudio de la HRV mediante RQA en el contexto de la apnea del sueño, realizamos un análisis exploratorio exhaustivo del sistema, barriendo simultáneamente un rango de valores para los tres parámetros más importantes involucrados en la RQA, dimensión y retardo para el *embedding*, y selección del umbral para la evaluación de RQA. De este modo, también podremos analizar los efectos cruzados en la selección de los diferentes parámetros. El

objetivo sería, en última instancia, encontrar unos valores de referencia para los diferentes parámetros implicados en RQA aplicables al análisis de la HRV en el OSAS. Esto nos permitiría además llegar a conclusiones respecto a la estructura y características dinámicas del sistema fisiológico asociado. Por otro lado, se pretende profundizar en el conocimiento de la apnea del sueño a través del estudio de las medidas RQA más relevantes, que permiten describir los patrones RR que se producen en los episodios apneicos. Las características más representativas son seleccionadas a través de un algoritmo de selección de características y, por último, son introducidas en un clasificador discriminante lineal (LDA) que produce una salida minuto a minuto, determinando si se ha producido o no un evento respiratorio.

5.2. Materiales y métodos

Al igual que en el trabajo expuesto en el capítulo anterior, se incluyen los 70 registros de Physionet, ya que únicamente se emplea la señal ECG de una sola derivación. La composición de los conjuntos L y T, para entrenamiento y test, respectivamente, queda definida según se indicó en el apartado 3.1.

Con respecto a la base de datos HuGCDN2014-OXI, al igual que en Physionet, solo se emplea la señal electrocardiográfica. En estos experimentos se incluyen los pacientes que forman parte del grupo 1, de control, y del grupo 2, pacientes desaturadores. Cada uno de los conjuntos, L y T, contiene la mitad de los pacientes de los respectivos grupos (19 de control y 17 pacientes desaturadores).

El primer paso a realizar es el preprocesado de la señal electrocardiográfica (ver sección 3.2), a partir del cual se obtendrá la serie RR de cada trama de cinco minutos del ECG. Una vez se crea la serie RR, se extraen las 17 medidas RQA (ver sección 3.3.2.D) que formarán el vector de características para cada una de las tramas. A continuación, se realiza el proceso selección de características, expuesto en la sección 3.5. De acuerdo con la figura 3.5, "todas las características" serán, las 17 variables RQA. Por último, se introducen las características seleccionadas en el clasificador LDA, descrito en el apartado 3.4.1.

A continuación, nos centraremos en la selección de los parámetros de configuración vinculados a la RQA, dado que suponen un punto central dentro de los objetivos planteados dentro del trabajo expuesto en este capítulo. La elección de los mismos es especialmente complicada debido a que la señal bajo estudio es dinámica, no lineal y no estacionaria. Sin embargo, independientemente de los valores asignados a los diferentes parámetros, resulta importante garantizar que las medidas RQA obtenidas de los datos (que representarán minutos apneicos y no apneicos) se calculen bajo las mismas condiciones.

A. Retardo y dimensión

Como ya se comentó en la sección 3.3.2.D, el retardo se obtiene normalmente calculando el primer mínimo local, o el primer cruce por cero, de la autocorrelación (AC) o de la información mutua (MI) [169]. Su valor debe estar definido de forma previa al cálculo de la dimensión [214]. Webber y Zbilut [169, 182] sugirieron un retardo de 1 para las señales RR, es decir, que ningún punto de la serie temporal es saltado. Como se muestra en la tabla 5.1, algunos autores han seguido esta propuesta [179, 208], pero otros han optado por otros valores [50, 115, 117].

En los experimentos se consideró el primer cruce por cero. Para cada trama, que representa un minuto, se calculó la AC y la MI. Los resultados obtenidos para cada base de datos, en minutos apneicos y normales, se muestran en la figura 5.1. Se puede observar que no son exactamente iguales cuando se usa AC y MI, especialmente en los minutos con apnea. Sin embargo, existe un rango, entre 1 y 12, donde están incluidos todos los máximos. Este intervalo, que es el usado en los experimentos, también contiene los valores más comúnmente usados en la literatura para el análisis de la HRV (ver tabla 5.1). Si el retardo se elige apropiadamente, se podrían necesitar valores menores para la mínima dimensión requerida para realizar la reconstrucción del espacio de fase [214].



Fig 5.1. Retardos óptimos basados en la autocorrelación y la información mutua para minutos con/sin apnea: (A y B) Physionet. (C y D) HuGCDN2014-OXI.



Fig 5.2. Dimensión para minutos con/sin apnea, de acuerdo con diferentes retardos: (A y B) Physionet. (C y D) HuGCDN2014-OXI.

En lo que se refiere a la dimensión, es importante que sea lo suficientemente grande para que refleje la dinámica del sistema. Si se elige demasiado pequeña, podría suceder que puntos que en el espacio de fase original están muy separados, se consideren más cercanos en el espacio reconstruido [214]. Como se comentó en la sección 3.3.2.D, el procedimiento más ampliamente usado es el método de los vecinos falsos más cercanos (FNN), en el cual se considera que un vecino es falso cuando es definido como vecino, solo porque la dimensión del espacio de estado es demasiado pequeña. La dimensión se va incrementando en pasos enteros hasta que el número de falsos vecinos cae a cero [177]. Para definir la dimensión, en nuestros experimentos se utilizó este método. Como en la práctica existe una dependencia del retardo [214], se consideró un intervalo de valores comprendido entre 1 y 16 para estudiar los mejores valores para la dimensión. De acuerdo con los resultados mostrados en la figura 5.2, se puede observar que en ambas bases de datos los máximos aparecen para las dimensiones 5, 6 y 7, independientemente de si los minutos son apneicos o normales. Además, dado que Cheng et al. [119] emplearon la dimensión 3 en su estudio sobre el OSAS, incluimos las dimensiones 3 y 4 en nuestros experimentos. Para el límite superior el valor elegido fue 9. Siete es la mayor dimensión empleada en el contexto de la apnea del sueño, pero, en general, también se pueden ver valores mayores para el análisis de la HRV en la literatura (ver tabla 5.1). Por ello decidimos incluir las dimensiones 8 y 9. En resumen, para la dimensión, barremos un rango comprendido entre 3 y 9, y también consideramos la posibilidad de no realizar *embedding*, lo que equivaldría a tener una dimensión igual a 1. En este último caso, las medidas RQA se obtienen directamente de la serie temporal. Esta opción fue introducida por Ngamga et al. [195] en un estudio sobre epilepsia en el que se empleaban datos electroencefalográficos.

Es importante tener en cuenta que la HRV se origina a partir de la interacción de diferentes bucles de control en el sistema cardiovascular y el SNA, lo cual produce un espacio de fase variante en el tiempo. Es por esta razón, que los valores óptimos para la dimensión y el retardo pueden ir variando con el tiempo y, por tanto, pueden cambiar de un minuto a otro. En este sentido, podemos concluir que no existe un valor óptimo único para todos los pacientes y todos los minutos. Sin embargo, de acuerdo con los criterios que se siguen cuando RQA se usa para la clasificación, es necesario construir un espacio de fase común, con valores fijos para dimensión y retardo, de tal forma que las series temporales sean contempladas dentro del mismo espacio. Se podría haber optado por promediar los valores estimados para dimensión y retardo. Sin embargo, dado que el principal objetivo de nuestros experimentos es extraer información sobre el proceso fisiológico asociado al OSAS, barremos un rango de valores para cada uno de los parámetros del *embedding* (dimensión y retardo), y de esta forma seremos capaces de inferir a partir de los mejores resultados, aquellos valores que mejor describen el sistema.

B. Distancia umbral

Como se comentó en la sección 3.3.2.D, existen dos enfoques para definirlo. Se puede elegir un valor fijo, de tal manera que $\varepsilon_i = \varepsilon$, denominado método de distancia fija, o se puede definir este parámetro para que cada punto de la trayectoria esté rodeado de un número constante de estados vecinos, denominado método del número fijo de vecinos cercanos (FAN). En este último caso, ε_i cambia para cada estado, se obtiene una densidad constante de puntos de recurrencia en cada una de las columnas [181], y el RP deja de ser simétrico.

En general, el método de distancia fija es más usado que el método FAN. En la literatura se pueden encontrar diversos trabajos que abordan el tema de la selección óptima de la distancia umbral, ε [170, 194, 207, 215-217], pero, a pesar de todos los esfuerzos que se han realizado en este sentido, continúa siendo un tema abierto.

En el análisis RQA de la HRV para la detección de la apnea del sueño, los diferentes autores han optado por alguno de estos dos métodos. Sin embargo, en nuestros experimentos evaluamos los dos simultáneamente, con el objetivo de detectar cuál de ellos resulta más adecuado en este ámbito. En el método de la distancia fija, el umbral se define dependiendo de la desviación estándar de la trama en cuestión, ya que este criterio es especialmente adecuado para la detección de señales [194]. Los valores seleccionados están basados en el trabajo realizado por Ramírez et al. [212]. Para el método FAN, se evalúan un total de 12 valores, entre 1% y 25%, que están basados parcialmente en los elegidos por Nguyen et al. [53]. Sin embargo, su planteamiento difiere del nuestro. Ellos evalúan 9 medidas RQA para 8 valores FAN diferentes, obteniendo así 72 características, que son introducidas en un proceso de selección de características. El conjunto final está formado por 33 variables que pertenecen a diferentes valores FAN. Sin embargo, en nuestro caso evaluamos las prestaciones del sistema para cada uno de los valores FAN, realizando el proceso de selección de características a partir de las 17 variables obtenidas para cada uno de ellos.

5.3. Resultados

El objetivo general del análisis que se presenta en este capítulo es detectar la combinación de parámetros (dimensión, retardo y distancia umbral) que alcanza el mayor poder discriminante entre minutos apneicos y no apneicos, cuando se aplica RQA en el contexto de la apnea del sueño. Esto nos permitirá, por un lado, inferir información acerca de los valores de los parámetros que mejor describen los patrones HRV asociados a la apnea del sueño. Y, por otro lado, el análisis de las características seleccionadas nos permitirá detectar aquellas que resultan especialmente interesantes para la caracterización del sistema subyacente.

De acuerdo con Shinkel et al. [194], se utiliza el área bajo la curva (AUC) de la característica operativa del receptor (ROC) como la principal medida de las prestaciones del sistema, ya que se puede considerar como un resumen de la ROC.

5.3.1. Dimensiones, retardos, y distancias umbrales

Las tablas 5.2-5.5 muestran los resultados (AUC, tasa de acierto, distancia umbral, y número de variables seleccionadas), obtenidos para todas las combinaciones, utilizando los conjuntos de test (T) de ambas bases de datos. En cada tabla, el mejor resultado para cada dimensión se destaca en la casilla sombreada. El primer valor de cada celda representa el AUC, el segundo, la tasa de acierto, y el cuarto, el número de variables seleccionadas. En el caso de utilizar el método de distancia fija para el umbral (ϵ) (tablas 5.2 y 5.4), el tercer valor de la celda muestra el número óptimo por el que habrá que multiplicar la desviación típica de la trama (σ). Si el que se usa es el método FAN (tablas 5.3 y 5.5), el tercer valor representa el porcentaje de vecinos óptimo a considerar.

RETARDO DIMENSIÓN	1	3	4	5	6	7	8	9
1	0.8920	0.9012	0.8995	0.8985	0.8979	0.8997	0.8998	0.8972
	82.49%	83 19%	83.28%	83.32%	83.11%	83.18%	82.84%	83.24%
	1-9	1.2 10	1.2 - 9	1.4 - 7	1.6 - 6	1.6 - 6	1.6 -	1.8 - 7
	VAR	1.2 - 10	VAR	VAR	VAR	VAR	10 VAR	VAR
		VAR					10	
2		0.8938	0.8953	0.8970	0.8972	0.8979	0.8997	0.8982
		82.31%	82.48%	82.49%	82.40%	82.52%	82.71%	82.61%
		0.8 - 13	1 - 15	1- 15	1.2 - 11	1.4 - 10	1.6 - 11	1.8 - 12
		VAR						
3		0.8880	0.8946	0.8964	0.8955	0.8926	0.8913	0.8891
		82.11%	82.15%	82.40%	82.44%	81.83%	81.76%	81.93%
		1 - 14	0.8 - 11	1.2 - 15	1.4 - 13	1.4 - 13	1.6 - 13	2 - 15
		VAR						
4		0.8903	0.8914	0.8995	0.8979	0.8941	0.8901	0.8875
		83.14%	82.84%	83.36%	83.17%	82.89%	82.49%	81.84%
		1.2 -	1.2 - 13	1.2 - 8	1.4 - 13	1.6 - 10	1.8 -	2 - 11
		11 VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	10VAR	VAR
5		0.8852	0.8924	0.8930	0.8932	0.8904	0.8883	0.8862
		83.09%	82.91%	83.28%	82.75%	82.49%	82.24%	82.09%
		1 - 11	1- 16	1.2 - 12	1.4 - 13	1.8 - 15	1.8 - 12	2 - 13
		VAR						
6		0.8832	0.8803	0.8932	0.8897	0.8933	0.8873	0.8866
		82.27%	81.15%	82.33%	81.95%	82.54%	82.40%	82.09%
		1.2 - 12	1.2 - 13	1.2 - 14	1.4 - 11	1.6 - 13	2 - 12	2.2 - 14
		VAR						
7		0.8838	0.8930	0.8964	0.8972	0.8950	0.8906	0.8895
		82.48%	82.22%	82.63%	82.95%	82.85%	82.48%	82.33%
		1- 12	1 - 13	1.2 - 14	1.4 - 14	1.6 - 15	2 - 15	2 - 16
		VAR						
8		0.8813	0.8891	0.8902	0.8929	0.8897	0.8863	0.8826
		82.44%	82.12%	82.22%	82.85%	82.23%	82.33%	81.64%
		1- 17	1 - 12	1.2 - 12	1.4 - 16	1.6 - 13	2-15	2.2 - 14
		VAR						
9		0.8827	0.8892	0.8943	0.8915	0.8883	0.8847	0.8796
		82.23%	82.50%	83.11%	82.47%	82.33%	81.98%	81.32%
		1 - 16	1 - 11	1.2 - 11	1.6 - 15	1.8 - 16	1.8 - 14	2.2 - 15
	-	VAR						
10		0.8811	0.8918	0.8946	0.8914	0.8871	0.8818	0.8763
		82.12%	82.49%	82.69%	82.46%	82.04%	81.//%	81.07%
		1-16	1 - 12	1.2 - 11	1.4 -	1.6 - 14	2 - 12	2.2 - 11
	-	VAR	VAR	VAR	12 VAR	VAK	VAK	VAR
12		0.8813	0.8924	0.8907	0.8827	0.8/98	0.8769	0.8/19
		81.88%	82.37%	82.11%	81.82%	81.2/%	81.06%	80.80%
		0.8 - 16	1 - 14	1.2 - 13	1.6 - 13	1.8 -	2 - 12	2.2 - 13
		VAK	VAR	VAR	VAR	16 VAR	VAK	VAK

Tabla 5.2. AUCs, tasas de acierto, distancia umbral y número de variables seleccionadas enPhysionet con el método de distancia fija.

RETARDO	DIMENSIÓN	1	3	4	5	6	7	8	9
	1	0.8988	0.9074	0.9058	0.9143	0.9116	0.9055	0.9070	0.9088
		83.22%	83.50%	83.52%	84.48%	84.70%	83.91%	84.16%	84.12%
		20% -	15% -	20% -	20% -	20% -	10% - 15	7.5% -	5% - 15
		16 VAR	15 VAR	12 VAR	15 VAR	14 VAR	VAR	11 VAR	VAR
	2		0.9060	0.9061	0.9015	0.9076	0.9099	0.9130	0.9159
			84.25%	84.44%	83.11%	84.88%	84.39%	84.41%	84.63%
			17.5% -	20% -	5% - 9	20% -	5% - 15	5% - 12	5% - 12
			15 VAR	12 VAR	VAR	12 VAR	VAR	VAR	VAR
	3		0.9048	0.9090	0.9136	0.9166	0.9187	0.9207	0.9191
			84.32%	84.99%	85.33%	85.62%	85.88%	86.33%	85.50%
			17.5% -	5% - 10	5% - 12	7.5% -	5% - 13	5% - 11	7.5% -
			13 VAR	VAR	VAR	12 VAR	VAR	VAR	11 VAR
	4		0.9099	0.9178	0.9208	0.9215	0.9253	0.9217	0.9198
			85.12%	85.68%	86.23%	86.22%	85.76%	85.73%	84.83%
			7.5% - 8	10% - 8	7.5% - 9	10% - 8	5% - 9	7.5% - 9	5% -
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	7VAR
-	5		0.9167	0.9212	0.9227	0.9213	0.9209	0.9205	0.9184
			85.30%	86.19%	86.30%	85.96%	85.73%	85.72%	85.38%
			5% - 10	5% - 9	5% - 9	5% - 7	5% - 9	5% - 9	5% - 10
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	6		0.9170	0.9188	0.9183	0.9182	0.9186	0.9167	0.9148
			85.02%	85.31%	85.27%	85.19%	85.33%	85.21%	84.98%
			5% - 10	5% - 7	5% - 8	5% - 9	5% - 9	5% - 10	5% - 9
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	7		0.9172	0.9213	0.9221	0.9211	0.9182	0.9160	0.9136
			85.42%	85.68%	85.65%	85.54%	85.05%	85.03%	84.69%
			7.5% -	5% - 7	5% - 9	5% - 9	5% - 9	5% - 9	5% - 8
			12 VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	8		0.9156	0.9190	0.9191	0.9180	0.9154	0.9129	0.9098
			85.30% 7.5%	85.53% 5% 7	85.03% 5% 8	85.47% 5% 8	85.11% 5% 8	5% 0	5% 9
			12 VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	9		0.9128	0.9158	0.9170	0.9142	0.9125	0 9079	0 9046
	•		85.15%	85.32%	85.52%	85.08%	84.64%	84.62%	84.63%
			7.5% -	5% - 7	5% - 7	5% - 7	5% - 8	5% - 7	7.5% - 9
			12VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
-	10		0.9115	0.9144	0.9135	0.9119	0.9086	0.9051	0.9020
			84.96%	84.85%	84.79%	84.67%	84.35%	84.49%	84.07%
			7.5% - 7	5% - 7	5% - 7	5% - 7	5% - 7	7.5% - 9	7.5% - 9
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	12		0.9052	0.9065	0.9063	0.9039	0.9010	0.8993	0.8969
			83.87%	84.39%	84.31%	84.27%	84.12%	83.53%	83.43%
			7.5% - 7	5% - 7	5% - 10	17.5% -	15% - 13	15% -	17.5% -
			VAR	VAR	VAR	9 VAR	VAR	13 VAR	12 VAR

Tabla 5.3. AUCs, tasas de acierto, FAN y número de variables seleccionadas en Physionet con elmétodo FAN.

RETARDO	DIMENSIÓN	1	3	4	5	6	7	8	9
	1	0.8004	0.7973	0.7702	0.7775	0.7533	0.7560	0.7518	0.7542
		79.30%	78.99%	78.19%	78.58%	78.52%	78.96%	78.22%	78.46%
		2 - 10	2-11	1.8 - 5	2.2 - 9	1.2 - 7	1.2 - 8	1.4 - 10	1.6 - 7
		VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	2		0.7812	0.7780	0.7762	0.7825	0.7857	0.7929	0.7854
			77.80%	79.53%	78.44%	78.44%	78.77%	78.60%	79.23%
			1.2 - 12	1- 11	1.4 - 5	1.6 - 5	1.8 - 5	2-6	1.8 - 5
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	3		0.7693	0.7767	0.7724	0.7782	0.7843	0.8029	0.8024
			77.46%	78.42%	79.15%	77.33%	77.70%	79.95%	78.86%
			1.4 - 6	1.6 - 5	1.4 - 5	1.6 - 8	1.8 - 8	1.8 - 8	2.2 - 7
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	4		0.7772	0.7714	0.7813	0.7967	0.8079	0.8142	0.8184
			78.22%	78.13%	78.18%	79.81%	79.66%	79.86%	80.69%
			1.4 - 7	1.4 - 7	1.4 - 8	1.4 - 6	1.8 - 6	2 - 8	2-7
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	5		0.7796	0.7980	0.8068	0.8092	0.8078	0.8231	0.8253
			78.29%	79.95%	79.17%	79.98%	79.70%	80.76%	80.71%
			1.4 - 6	1-9	1.4 - 9	1.6 - 11	1.8 - 7	2 - 11	2.2 - 8
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	6		0.7673	0.7759	0.7910	0.8163	0.8256	0.8243	0.8225
			78.95%	76.58%	78.63%	79.71%	80.82%	80.75%	80.57%
			1.8 - 9	0.61 -	1.4 - 8	1.6 - 9	1.8 - 11	2-9	2.2 - 8
			VAR	12 VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	7		0.7678	0.7938	0.8033	0.8163	0.8277	0.8259	0.8238
			78.96%	77.37%	80.15%	80.39%	80.88%	80.33%	80.45%
			1.4 - 9	0.61 -	1.4 - 9	1.6 - 7	1.8 - 11	2 - 8	2.2 - 8
			VAR	12 VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	8		0.8139	0.8257	0.8286	0.8326	0.8311	0.8284	0.8275
			08-9	01.01%	00.04%	81.73%	02.00%	2 8	00.54%
			VAR	VAR	1.4 - 10 VAR	1.6 - 12	VAR	VAR	VAR
			•/	•7.00	•/	VAR	•7.00	•/	•/
	9		0.8028	0.8245	0.8301	0.8315	0.8297	0.8294	0.8282
			79.94%	80.87%	80.51%	81.02%	80.28%	80.78%	79.84%
			0.8 - /	1-13	1.4 - 12	1.6 - 12	1.8 - 12	2 - 12	2.2 - 11
	10		0 7807	0.0100	0.9320	VAR	0.9211		
	10		0./80/ 70/10/	0.8188 80.87%	0.8239 80 54%	0.8233	0.8211 81.02%	0.8205 80.68%	0.8205 80.19%
			79.41% 77-17	00.07%	00.54%	16-17	1 8 - 10	00.00% 2 - 11	22-11
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
	12		0.7876	0.7977	0.8087	0.8083	0.8061	0.8155	0.8008
			80.30%	79.31%	79.78%	79.67%	79.77%	79.47%	78.81%
			2.2 - 11	1.2 - 10	1.2 - 11	1.4 - 10	1.6 - 7	1.8 - 11	2.2 - 6
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR

Tabla 5.4. AUCs, tasas de acierto, distancia umbral y número de variables seleccionadas enHuGCDN2014-OXI con el método de distancia fija.

RETARDO DIMENS	SIÓN	1	3	4	5	6	7	8	9
1		0.7964	0.8248	0.8151	0.8128	0.8150	0.8226	0.8227	0.8188
		80.89%	80.79%	79.80%	80.30%	80.48%	80.90%	80.78%	80.69%
		15% - 7	20% -	17.5% -	20% -	20% -	20% -	17.5% -	15% -
		VAR	11 VAR	13 VAR	10 VAR	10 VAR	10 VAR	10 VAR	10 VAR
2			0.8192	0.8217	0.8268	0.8345	0.8382	0.8437	0.8445
			80.88%	81.59%	81.30%	81.27%	81.02%	81.33%	82.30%
			15% -	2.5% -	2.5% -	20% -	20% -	20% - 12	12.5% -
			13 VAR	10 VAR	11 VAR	11 VAR	11 VAR	VAR	14 VAR
3			0.8240	0.8343	0.8353	0.8410	0.8449	0.8476	0.8486
			81.09%	82.18%	82.04%	81.01%	80.93%	81.68%	82.11%
			7.5% -	5% - 11	5% - 10	7.5% -	5% - 9	10% - 10	10% -
			11 VAR	VAR	VAR	13 VAR	VAR	VAR	10 VAR
4			0.8358	0.8417	0.8464	0.8407	0.8458	0.8541	0.8542
			82.66%	82.81%	83.15%	82.09%	82.25%	82.49%	83.44%
			5% - 10	2.5% - 5	2.5% - 7	10% -	12.5% -	2.5% - 8	5% - 10
			VAR	VAR	VAR	15 VAR	11 VAR	VAR	VAR
5			0.8443	0.8491	0.8520	0.8591	0.8585	0.8622	0.8581
			82.59%	83.23%	83.12%	83.23%	83.61%	83.64%	84.18%
			2.5% - 5	5% - 7	5% - 9	5% - 9	5% - 8	50/ 40	5% - 6
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	5% - 10	VAR
								VAR	
6			0.8429	0.8478	0.8540	0.8571	0.8588	0.8574	0.8599
			82.95%	83.02%	83.37%	83.49%	83.46%	83.57%	83.70%
			5% - 7	5% - 8	5% - 8	5% - 6	5% - 7	5% - 10	5% - 6
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
7			0.8439	0.8485	0.85644	0.8578	0.8528	0.8511	0.8495
			83.28%	83.28%	83.49%	83.56%	83.73%	83.52%	83.52%
			5% - 7	5% - 9	5% - 7	5% - 6	5% - 10	5% - 8	5% - 10
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
8			0.8494	0.8515	0.85638	0.8526	0.8526	0.8521	0.8522
			82.94%	83.33%	83.64%	83.76%	83.67%	83.69%	83.63%
			5% - 6	5% - /	5% - 6	5% - 10	7.5% - 9	7.5% - 9	7.5% - 8
0					0 0E10	0.9E17	0.0E10	0 9521	
9			0.8303	0.0550	0.8518	0.6517	0.6516	0.6551	0.0550
			5% 6	5% 6	5% 7	5% 0	05.70% 10% - 8	05.05% 7.5% - 8	04.04% 10% - 7
			J/AR	J/AR	J/0- /	3/6- 3 VAR	10% - 8 VAR	7.3% - 8 VAR	10/0 - 7 V/AR
10			0.8467	0.8500	0.8534	0.8520	0.8523	0.8528	0.8/02
10			82 69%	82 91%	83 58%	83 17%	83.09%	83.09%	82 59%
			5% - 7	7.5% - 8	5% - 6	5% - 8	7.5% - 7	7.5% - 7	7.5% - 6
			VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
12			0.8450	0.8449	0.8474	0.8471	0.8488	0.8518	0.8508
			81.63%	82.57%	83.26%	81.80%	83.08%	83.45%	83.10%
			10% - 9	20% -	15% - 8	17.5% -	10% - 8	10% - 7	10% - 9
			VAR	12 VAR	VAR	8 VAR	VAR	VAR	VAR

Tabla 5.5. AUCs, tasas de acierto, FAN y número de variables seleccionadas en HuGCDN2014-
OXI con el método FAN.



Fig 5.3. AUCs y tasas de acierto para diferentes dimensiones y retardos en Physionet: (A y B) Método de distancia fija; (C y D) Método FAN.



Fig 5.4. AUCs y tasas de acierto para diferentes dimensiones y retardos en HuGCDN2014-OXI: (A y B) Método de distancia fija; (C y D) Método FAN.

Las figuras 5.3 y 5.4 muestran cómo evolucionan las AUCs y las tasas de acierto dependiendo de la dimensión y el retardo, en ambas bases de datos. La posibilidad de no hacer *embedding* queda representada por la dimensión 1. Los mejores resultados en Physionet son AUC=0.93 (dimensión=7, retardo=4, FAN-5%) y tasa de acierto=86.33% (dimensión=8, retardo=3, FAN-5%), y en HuGCDN2014-OXI, AUC=0.86 (dimensión=8, retardo=5, FAN-5%) y tasa de acierto=84.18% (dimensión=9, retardo=5, FAN-5%).

En las tablas 5.2 y 5.4, que muestran los resultados obtenidos con el método de distancia fija, se puede observar que existe un retardo óptimo, independientemente de la dimensión utilizada. En el caso de Physionet, el retardo 1 resulta ser el mejor, y en HuGCDN2014-OXI, los mejores resultados se obtienen para retardos en torno a 8-9. En la tabla 5.2, para las dimensiones 5 y 9, se seleccionó el retardo 1 como mejor caso, porque los valores de AUC eran muy similares a los mejores para esas dimensiones, e incluían un menor número de variables. En lo que se refiere a la distancia umbral, se puede observar que, en los mejores casos (tablas 5.2 y 5.4), incrementar la dimensión implica que se requieren mayores valores. En Physionet, el incremento se produce desde 1.2 a 1.8, y en HuGCDN2014-OXI desde 0.8 a 2.2. Estos resultados sugieren que, al incrementar la dimensión, también se incrementa la distancia entre los puntos del espacio de fase. Por esa razón, se necesita una distancia mayor que incluya un número suficiente de vecinos para cada punto, para permitir extraer así la información de recurrencia.

Sin embargo, los resultados obtenidos con el método FAN, mostrados en las tablas 5.3 y 5.5, difieren sustancialmente de los anteriores. En general, se puede observar que se alcanzan mejores AUCs y tasas de acierto. En este caso, el comportamiento para ambas bases de datos es similar. Para conseguir los mejores resultados, se necesita un menor retardo para mayores dimensiones. Además, se produce un interesante hallazgo, que podemos considerar una contribución novedosa en el análisis RQA. Para dimensiones por encima de 5, existe una tendencia a la estabilización del valor óptimo de retardo (ver tablas 5.3 y 5.5). Al ser este comportamiento independiente de la base de datos, podríamos esperar una evolución similar en otras bases de datos. En Physionet y HuGCDN2014-OXI, los mejores resultados se alcanzan para retardos en torno 4-5, dimensiones en torno a 7-8, y un 5% de vecinos. Solo en algunas combinaciones dimensión-retardo, se obtienen mejores resultados para porcentajes de 7.5% o 10%. Como en el método FAN este porcentaje representa la densidad de puntos recurrentes en cada una de las columnas, podemos ver que el mejor valor coincide con el REC propuesto por otros autores [184].

5.3.2. Selección de características

Las medidas RQA de HRV más comúnmente usadas para la detección de apneas son: REC, DET, L, Lmax, ENTR, LAM, TT y Vmax. T1, T2, RPDE y Trans fueron empleadas por primera vez en este contexto por Le et al. [50]. Sin embargo, otras características, como el coeficiente de clustering (Clust), el tiempo de recurrencia medio (RT), el tiempo de recurrencia máximo (RTmax), la frecuencia de recurrencia (RF) y la entropía de las líneas verticales blancas (ENTRW), hasta ahora no habían sido introducidas en el análisis de la apnea del sueño. Por esa razón, las incluimos en nuestros experimentos, con el fin de evaluar el sistema, y descubrir la importancia de estas características en sus prestaciones y, por extensión, en la caracterización de la apnea del sueño desde el punto de vista de la frecuencia cardiaca.

Las tablas 5.6-5.9 muestran las características seleccionadas para cada caso: Physionet usando el método de distancia fija, Physionet usando el método FAN, y, de forma análoga, para HuGCDN2014-OXI. La primera columna contiene las mejores combinaciones dimensión(*m*)-retardo(τ), las columnas 3 y 4 muestran los AUCs y las tasas de acierto, respectivamente, y la última columna, el número de características seleccionadas. En las tablas 5.6 y 5.8 (método de distancia fija), la segunda columna representa el mejor valor por el que habría que multiplicar la desviación estándar de la trama (σ). En las tablas 5.7 y 5.9 (método FAN), la segunda columna muestra el porcentaje de vecinos a considerar. Las características seleccionadas aparecen en el mismo orden que en el ranking descrito en la sección 3.5. En las cuatro tablas, las celdas que contienen características que se repiten en cada una de las combinaciones están sombreadas. La figura 5.5 es un resumen de las citadas tablas. En ella encontramos el número de veces que las características son seleccionadas para las mejores combinaciones dimensión (*m*)-retardo(τ).

m-T	х	AUC	Acc(%)				Caracte	erísticas s	elecciona	adas				Var
3-1	1.2	0.9012	83.19	Vmax	Lmax	ENTR	LAM	T2	RT	Clust	Trans	TT	RPDE	10
4-1	1.2	0.8995	83.28	Vmax	Lmax	RT	T2	LAM	TT	Clust	ENTR	T1		9
5-1	1.4	0.8985	83.32	Vmax	Lmax	RT	LAM	Clust	TT	T2				7
6-1	1.6	0.8979	83.11	Vmax	Lmax	LAM	RT	Clust	ENTW					6
7-1	1.6	0.8997	83.18	Vmax	Lmax	RT	LAM	ENTW	Clust					6
8-1	1.6	0.8998	82.84	Vmax	RT	Lmax	ENTW	Clust	LAM	RPDE	RF	T1	TT	10
9-1	1.8	0.8972	83.24	Vmax	RT	Lmax	Clust	ENTW	LAM	T1				7

(m: dimensión; τ : retardo; x: valor por el que se multiplica la desviación típica de la trama; AUC: área bajo la curva ROC; Acc: tasa de acierto)

Tabla 5.6. Características seleccionadas en Physionet (método de distancia fija) en lasmejores combinaciones dimensión (m)-retardo(τ).

m-τ	FAN (%)	AUC	Acc(%)				Car	acterísti	cas sele	ecciona	adas					Var
3-7	7.5	0.9172	85.42	T1	LAM	Clust	RTmax	DET	RT	TT	Vmax	ENTR	T2	RPDE	Lmax	12
4-7	5	0.9213	85.68	T1	LAM	RTmax	Clust	DET	RPDE	ENTR						7
5-5	5	0.9227	86.30	T1	LAM	RTmax	DET	ENTR	Clust	RPDE	Lmax	ENTW				9
6-4	10	0.9215	86.22	T1	Clust	LAM	Vmax	RTmax	Lmax	TT	RPDE					8
7-4	5	0.9253	85.76	Clust	LAM	RTmax	T1	RPDE	Lmax	DET	ENTR	ENTW				9
8-4	7.5	0.9217	85.73	T1	Clust	LAM	RTmax	Vmax	DET	RPDE	Lmax	ENTR				9
9-4	5	0.9198	84.83	Clust	LAM	T1	RTmax	DET	RPDE	Vmax						7

(m: dimensión; τ: retardo; FAN: porcentaje de vecinos; AUC: área bajo la curva ROC; Acc: tasa de acierto)

Tabla 5.7. Características seleccionadas en Physionet (método FAN) en las mejores combinaciones dimensión (m)-retardo(τ).

m-τ	х	AUC	Acc(%)					Cara	octeríst	icas sel	leccion	adas					Var
3-8	0.8	0.8139	79.93	ENTR	Vmax	ENTW	Lmax	Trans	L	LAM	TT	T2					9
4-8	1	0.8257	81.01	ENTW	Vmax	T2	ENTR	LAM	Lmax	L	DET	Trans	Ħ	Clust	RF	RPDE	13
5-9	1.4	0.8301	80.51	ENTR	Vmax	Trans	Lmax	LAM	Clust	DET	ENTW	L	T2	RPDE	RF		12
6-8	1.6	0.8326	81.73	LAM	Lmax	ENTW	Vmax	Trans	Clust	T2	DET	RPDE	L	ENTR	RF		12
7-8	1.8	0.8311	82.00	LAM	Clust	Lmax	ENTW	Vmax	T2	DET	Trans	L	RPDE	RF			11
8-9	2	0.8294	80.78	LAM	Vmax	Clust	Lmax	T2	ENTW	DET	Trans	ENTR	RF	RPDE	L		12
9-9	2.2	0.8282	79.84	LAM	Vmax	Clust	Lmax	ENTW	DET	T2	ENTR	Trans	RF	L			11

(m: dimensión; τ : retardo; x: valor por el que se multiplica la desviación típica de la trama; AUC: área bajo la curva ROC; Acc: tasa de acierto)

Tabla 5.8. Características seleccionadas en HuGCDN2014-OXI (método de distancia fija) en
las mejores combinaciones dimensión (m)-retardo(τ).

m-t	FAN	AUC	Acc(%)				Caracte	erísticas se	eleccionad	as				Var
	(%)								n					
3-9	5	0.8503	83.06	LAM	T1	RTmax	Clust	DET	ENTW					6
4-9	5	0.8538	83.65	LAM	T1	DET	RTmax	Clust	RPDE					6
5-7	5	0.8564	83.49	LAM	DET	T1	ENTW	RTmax	Clust	RPDE				7
6-5	5	0.8591	83.23	DET	LAM	Clust	ENTW	RTmax	L	T1	RT	ENTR		9
7-6	5	0.8588	83.46	LAM	T1	DET	ENTW	L	RTmax	Clust				7
8-5	5	0.8622	83.64	LAM	DET	Clust	L	T1	RTmax	ENTW	RT	RPDE	ENTR	10
9-6	5	0.8599	83.70	LAM	T1	DET	RTmax	Clust	RPDE					6

(m: dimensión; τ : retardo; FAN: porcentaje de vecinos; AUC: área bajo la curva ROC; Acc: tasa de acierto)

Tabla 5.9. Características seleccionadas en HuGCDN2014-OXI (método FAN) en lasmejores combinaciones dimensión (m)-retardo(τ).

En la figura 5.5 se puede observar que las características seleccionadas son diferentes en función del método elegido para definir la distancia umbral. En el método de distancia fija (ver tablas 5.6 y 5.8), hay tres variables que juegan un papel especialmente importante discriminando minutos apneicos y no apneicos: Vmax, Lmax y LAM. Vmax siempre aparece en primer lugar en el ranking de Physionet. Sin embargo, en HuGCDN2014-OXI, a pesar de que Vmax se encuentra en las primeras posiciones, LAM tiene, en la mayoría de los casos, un lugar más privilegiado. A partir de estos resultados se puede concluir que las estructuras verticales (Vmax y LAM) y las estructuras diagonales, ocupan el primer y segundo lugar, respectivamente, en lo que se refiere a su poder discriminante. Esto último se debe a que las estructuras diagonales también están presentes en los RPs de minutos no apneicos (figuras 5.6 y 5.7), por la existencia de la componente RSA. Es necesario destacar, sin embargo, que la CVHR en los minutos apneicos tiene una presencia más destacada. Además, existen dos variables que juegan un papel importante en la cuantificación de minutos con apnea, y que son consideradas tras el proceso de selección de características en ambas bases de datos. Pertenecen al grupo de variables que no habían sido incluidas hasta el momento en este contexto: Clust y ENTW. El resto de características seleccionadas son dependientes de las bases de datos. En Physionet, RT, característica tenida en cuenta también por primera vez en este tipo de estudios, es elegida en cada dimensión, y T1, TT y T2 son consideradas en 3-4 casos de 7. El resto de variables (ENTR, RPDE, RF and Trans) son solo escogidas ocasionalmente, dependiendo de la dimensión. Sin embargo, en HuGCDN2014-OXI, los resultados son más estables. En este caso se selecciona prácticamente el mismo conjunto de características para todas las dimensiones. TT sería la única excepción, que solo se incluye en dos de los casos. El resto de variables seleccionadas, enumeradas de acuerdo a su posición en el ranking, son: ENTR, T2, Trans, L, DET, RPDE y RF.



Fig 5.5. Número de veces que las características son seleccionadas para las mejores combinaciones dimensión (m) – retardo (τ) en: (A) Physionet-distancia fija, (B) Physionet-FAN, (C) HuGCDN2014-OXI-distancia fija, y (D) HuGCDN2014-OXI-FAN.



Fig 5.6. Plots de recurrencia con el método de distancia fija: (A y B) Physionet: m=5, $\tau=3$, 1.2 σ . (C y D) HuGCDN2014-OXI: m = 7, $\tau = 8$, 1.8 σ .



Fig 5.7. Plots de recurrencia con el método FAN: (A y B) Physionet: m = 5, τ = 5, FAN: 5%. (C y D) HuGCDN2014-OXI: m 7, τ = 6, FAN: 5%.

En el método FAN, se puede observar que, en ambas bases de datos, existen cinco variables con un papel especialmente destacado en el proceso de clasificación: Clust, LAM, RTmax, T1 y DET. Clust, cuyo origen está en la teoría de redes complejas, RTmax y T1, relacionadas con tiempos de recurrencia, LAM, característica vertical, y DET, característica diagonal. De acuerdo con las tablas 5.7 y 5.9, DET es la principal variable dentro de las diagonales, en lugar de Lmax. Sin embargo, al igual que en el método de distancia fija, la característica vertical LAM destaca por encima de la variable diagonal, DET. Resulta especialmente interesante la inclusión de Clust y RTmax, ya que ninguna de ellas es considerada normalmente en los estudios en los que se aplica RQA a HRV en la apnea del sueño. Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos por Nguyen et al. [53], los únicos autores que han aplicado el método FAN a la cuantificación de la apnea del sueño, podemos observar que DET, LAM y T1 también son incluidos en el conjunto de variables seleccionadas. En concreto, DET y LAM son siempre elegidas independientemente del porcentaje de vecinos considerado, reforzando, de nuevo, la importancia de las medidas diagonales y verticales en los RPs. La figura 5.8 muestra para ambas bases de datos, la serie RR de un paciente diagnosticado de OSAS, el etiquetado manual por minuto realizado por un médico, y el etiquetado automático obtenido por los parámetros seleccionados. Las figuras 5.8A y 5.8B se obtienen para los valores de los parámetros que ofrecen las mejores prestaciones (ver tablas 5.7 y 5.9).

En resumen, podemos ver que las nuevas características que se han introducido para la cuantificación de la apnea del sueño juegan un papel importante en el proceso de clasificación. Estas variables enriquecen el vector de características y mejoran tanto las AUCs como las tasas de acierto obtenidas con las medidas RQA usadas más comúnmente. Esto implica que existe información adicional en los RPs que puede ser extraída para capturar las diferencias intergrupo. El coeficiente de clustering y las dos características relacionadas con las líneas verticales blancas: el tiempo de recurrencia máximo (RTmax) y la entropía de las líneas verticales blancas (ENTW), resultan especialmente importantes. Además, las características relacionadas con las líneas verticales blancas están vinculadas con información del tiempo de recurrencia. Esto refuerza la relevancia de estas variables en la caracterización del proceso fisiológico. De hecho, Webber and Zbilut [169] ya habían puesto de manifiesto la importancia de los tiempos de recurrencia para cuantificar las periodicidades que están presentes en los sistemas dinámicos, ya que son capaces de revelar características sutiles de las señales fisiológicas. Sin embargo, los resultados también muestran que existen algunas características que proporcionan información menos útil para el proceso de clasificación, en concreto, REC, TT y Trans. Por esta razón, aparentan no estar muy relacionadas con la dinámica cardiorespiratoria, ya que son casi siempre descartadas durante el proceso de selección de características.



Fig 5.8. Serie RR de un paciente diagnosticado de OSAS, etiquetado manual y etiquetado automático por minuto (nivel alto = apnea; nivel bajo =no apnea): (A) Physionet: m= 7, τ = 4, FAN: 0.05%. (B) HuGCDN2014-OXI: m = 8, τ = 5, FAN: 0.05%.



Fig 5.9. Diagramas de caja de las características seleccionadas en Physionet para las mejores combinaciones dimensión (*m*) - retardo (*τ*): (A) Método de distancia fija. (B) Método FAN.



Fig 5.10. Diagramas de caja de las características seleccionadas en HuGCDN2014-OXI para las mejores combinaciones dimensión (m) - retardo (τ): (A) Método de distancia fija. (B) Método FAN.

Los valores y las diferencias observadas en las medidas RQA en minutos apneicos y no apneicos se muestran en diagramas de caja que representan la mediana, el primer y tercer cuartil (ver figuras 5.9 y 5.10). Solo se incluyen las características seleccionadas para las mejores combinaciones dimensión (m) - retardo (τ) en Physionet (método de distancia fija y FAN) y en HuGCDN2014-OXI (método de distancia fija y FAN). Se aplicó el test de Wilcoxon para comparar la significancia estadística en los dos grupos bajo estudio. El test se realizó utilizando un nivel de significancia p = 0.05, y valores de p<0.05 se consideraron significativos. De acuerdo con los resultados, todas las variables seleccionadas son consideradas significativas. Los valores de las respectivas p se muestran en las figuras 5.9 y 5.10.

5.4. Discusión

Se ha presentado un novedoso estudio que realiza un análisis exploratorio exhaustivo para la detección de la apnea del sueño usando RQA aplicado a la HRV. Dos son fundamentalmente las contribuciones al estado del arte. Por un lado, nos hemos centrado en encontrar valores de referencia para los parámetros implicados en el análisis RQA, concretamente, dimensión, retardo y distancia umbral, cuando se analiza HRV en el contexto de la apnea del sueño. Resulta especialmente importante porque hasta ahora no existe un acuerdo sobre los valores que se deben utilizar (ver tabla 5.1) Esto podría ser especialmente útil para los autores que comienzan a aplicar medidas RQA a la detección de la apnea del sueño a través del análisis de la HRV, ya que las prestaciones están muy condicionadas por la elección de los citados valores. En concreto, de acuerdo con nuestros resultados, sugerimos usar dimensiones 7-8 y retardos 4-5, para el *embedding*, y el método FAN con un 5% de vecinos, para la distancia. De hecho, se podría considerar un mayor rango de dimensiones, de 5 a 9, ya que las prestaciones del sistema son similares para estos valores. La segunda contribución se centra en la combinación de las medidas RQA comúnmente usadas con otras características RQA que, a nuestro entender, no habían sido utilizadas hasta ahora por otros autores para discriminar entre minutos con y sin apnea.

A pesar de que la mayoría de conclusiones que se alcanzan son independientes de la base de datos, en el análisis de resultados se pueden observar algunas disparidades que podrían ser fruto de las discrepancias en el etiquetado de los diferentes laboratorios del sueño.

5.4.1. Valores de referencia para los parámetros RQA

Definir los valores con los que se obtienen los mejores resultados, nos permite cumplir con uno de los principales objetivos de este trabajo: profundizar en la caracterización de la apnea del sueño basándonos en el ritmo cardiaco, con el fin de inferir información sobre el proceso fisiológico subyacente. De acuerdo con las dimensiones obtenidas después del análisis de resultados, 7-8, podemos ver que las dimensiones propuestas por Zbilut et al. [173] para sistemas biológicos, concretamente 10, o por Webber y Zbilut [169], de 10 a 20, eran demasiado elevadas, y no adecuadas para todos los sistemas biológicos. Dado que la dimensión se corresponde con el número de variables que se estima que afectan al sistema bajo estudio, resulta útil analizar las posibles variables cardiorespiratorias que influyen directamente sobre el sistema de control de la frecuencia cardiaca. Nguyen et al. [53] fueron los primeros autores que relacionaron la dimensión con las variables cardiorespiratorias. En su trabajo proponían una dimensión 6, y las variables vinculadas que referían eran: gasto cardiaco [218], presión sanguínea [219], tasa respiratoria [220], SpO2, repolarización cardiaca (QT interval) [221] y retorno venoso central [222]. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que el sistema subyacente está afectado por 7-8 variables, entre las que, además, se producen interacciones complejas que tienen lugar en los sistemas fisiológicos. Por ejemplo, Riedl et al. [223], estudiaron los cambios dinámicos que se producían en mujeres embarazadas que padecían pre-eclampsia, basándose en la causalidad de Granger [224]. Se concentraron en el análisis del acoplamiento entre respiración, presión sanguínea sistólica y diastólica, y frecuencia cardiaca. De acuerdo con sus resultados, establecieron que la sensibilidad del reflejo barorreceptor es una de las variables esenciales que hay que tener en cuenta con fines diagnósticos. Si a esto le

añadimos que Carlson et al. [225] descubrieron que esta sensibilidad está alterada en los pacientes que padecen OSAS, resulta razonable incluir esta variable en la lista anterior. Por otro lado, dado que la presión sanguínea en sí misma contiene dos diferentes tipos de información, concretamente, presión sanguínea sistólica y diastólica, podríamos considerar que el número de variables coincide con la dimensión propuesta en nuestro trabajo. No obstante, serían necesarios más estudios para definir la complejidad del sistema en términos de las relaciones funcionales y estructurales entre las variables. Asimismo, es conveniente hacer referencia a que la HRV no solo está afectada por la apnea, sino que existen muchos factores adicionales, como los estadíos del sueño, otras enfermedades, o medicación, que podrían enmascarar los patrones de la CVHR [31].

La elección del retardo óptimo resulta más complicada (ver figuras 5.3 y 5.4), ya que los resultados varían significativamente dependiendo de su valor. De acuerdo con el teorema de reconstrucción del retardo, prácticamente cualquier retardo debería ser apropiado para realizar el embedding [226]. Grassberger et al. [227] también afirmaron que el retardo es un parámetro no crítico y, por tanto, muchos valores podrían ser adecuados para el mismo sistema. Sin embargo, en la práctica, podemos deducir a partir de nuestros resultados, que no cualquier retardo es conveniente para el embedding. En este contexto, valores en torno a 4-5 parecen adecuados para construir vectores de estado que no estén autocorrelados. De acuerdo con la figura 5.3C, el retardo elegido por Nguyen et al. [53] para la base de datos Physionet, en concreto 10, parece muy elevado. A pesar de esto, fueron capaces de mejorar los resultados obtenidos en trabajos previos en los que se utilizaba RQA en el ámbito de la apnea del sueño. Argumentaron que la principal razón de la mejora fue la elección diferente de los parámetros de construcción del RP, que les permitieron explotar las diferencias de la información dinámica no lineal y no estacionaria de los datos HRV durante la respiración normal y apneica. En nuestra opinión, esta mejora puede haberse debido, en parte, a la introducción del método FAN, y, en parte, al sofisticado proceso de clasificación introducido. Aplicaron SVM y NN, y una regla de fusión de clasificadores para combinar los resultados de ambos. Cabe destacar que, en nuestro trabajo, usando un simple clasificador LDA y 9 características, en lugar de 33 [53], fuimos capaces de mejorar las prestaciones. Es necesario tener en cuenta que estos autores solo trabajaron con las medidas RQA más comúnmente usadas.

En función del razonamiento previo, y de acuerdo con otros autores, tales como Ngamga et al. [195], se evidencia que la elección de valores adecuados para los parámetros del *embedding* resulta complicada debido a la alta no estacionariedad de la dinámica cardiovascular. Sin embargo, en cualquier caso, recomendamos realizar el *embedding* cuando se aplica RQA a HRV para la detección de apneas, dado que los resultados son, para un amplio rango de dimensiones y retardos, siempre mejores (ver figuras 5.3 y 5.4) que los obtenidos sin aplicar este procedimiento, especialmente en el método FAN.

En lo que se refiere al método utilizado para la definición de la distancia umbral, el método FAN resulta más adecuado por una serie de razones: 1) tanto las AUCs como las tasas de acierto son mejores que en el método de distancia fija, 2) en ambas bases de datos encontramos valores óptimos similares para dimensión y retardo y 3) un 5% de vecinos se presenta como un valor adecuado en la gran mayoría de casos. Además, el hecho de que el método FAN sea más recomendable, implica que el número de vecinos es importante para extraer información de las recurrencias que se producen [180]. En nuestra opinión, este resultado está relacionado con la naturaleza dinámica del espacio de fase que representa el sistema subyacente. El comportamiento dinámico implica que los atractores y los acoplamientos entre las diferentes variables que afectan al sistema, también evolucionan con el tiempo. En este sentido, el método FAN podría ser considerado como una vía para 'normalizar' el espacio de estado. El hecho de que el método FAN sea más conveniente en este contexto está en la misma línea que los hallazgos realizados por otros autores. Marwan y Webber [228] establecieron que, a pesar de que el método de distancia fija es el más utilizado, el método FAN es más adecuado para datos no estacionarios, tales como los de HRV, ya que permite el análisis basado en estructuras de recurrencia comparables. Por otro lado, Nguyen et al. [53], los primeros autores que consideraron el método FAN en el análisis de la HRV aplicado a la apnea del sueño, justificaron su uso debido a que no requiere que los atractores sean de volumen similar para la comparación del comportamiento del espacio de fase.

En resumen, dos conclusiones fundamentales se pueden extraer de los resultados obtenidos en el análisis de los datos. En primer lugar, existe en la práctica una interdependencia entre los diferentes parámetros involucrados en RQA, concretamente los parámetros relacionados con el *embedding* (dimensión y retardo), y el parámetro vinculado a la distancia umbral. En segundo lugar, las prestaciones del sistema son completamente dependientes de la elección de parámetros. Por otro lado, consideramos que el exhaustivo análisis exploratorio realizado en este trabajo resulta de especial interés para los autores que quieran aplicar RQA al análisis de la HRV dentro de la apnea del sueño, ya que podrían utilizar los valores propuestos en este trabajo como valores de referencia.

5.4.2. Interpretación fisiológica de las características seleccionadas

De acuerdo con los resultados, las medidas verticales y diagonales en los RPs contienen información fundamental para la tarea de clasificación, independientemente de la base de datos, y del método utilizado para definir la distancia umbral. Esto coincide con las conclusiones de Marwan et al. [181], que aplicaron RQA al análisis de datos de HRV. Sin embargo, en el contexto de la apnea del sueño, Maier y Dickhaus [115] establecieron que el aspecto de los RPs en minutos apneicos y normales (ver figuras 5.6

and 5.7) sugería la importancia de estructuras diagonales para detectar eventos apneicos. En nuestra opinión, la razón por la que estos autores obtuvieron resultados pobres aplicando medidas RQA, podría ser que solo consideraron aquellas vinculadas a las estructuras diagonales, descartando así otras que contribuyen en gran parte a las prestaciones del sistema. Además, definieron $I_{min} = 4$, la distancia mínima para considerar una línea diagonal, en lugar de 2, que es un valor mucho más habitual para este parámetro. Le et al. [50] y Karandikar et al. [51], sin embargo, destacaron en sus trabajos la importancia de las líneas verticales. Aplicando el método de distancia fija en Physionet, establecieron que la característica RQA más sensible era Vmax, seguida de LAM. En nuestra opinión, ambos tipos de medidas, verticales y diagonales, son cruciales para extraer información de los RPs y, por tanto, deberían ser incluidos en cualquier estudio relacionado con la apnea del sueño donde se aplique RQA a la HRV. El hecho de que las medidas RQA verticales sean especialmente sensibles al *embedding*, otorga a la elección de la dimensión y el retardo especial relevancia [181].

Más allá de la importancia de las estructuras verticales y diagonales para detectar eventos OSAS, es necesario analizar los valores obtenidos para las medidas más relevantes con el objetivo de interpretar su significado fisiológico. Los resultados sugieren que LAM y Vmax juegan un papel importan en la discriminación de minutos apneicos. Los valores obtenidos para estas dos variables (ver figuras 5.9 y 5.10) son siempre mayores en minutos con apnea que en minutos de respiración normal. Esto se debe a la ocurrencia de estados laminares, esto es, estados que no cambian o cambian muy lentamente durante una apnea. LAM ofrece información sobre la presencia de fases laminares, y Vmax sobre su duración [170]. Además, LAM y Vmax son inversamente proporcionales a la complejidad del sistema. Esto significa que los valores bajos para LAM y Vmax que se producen en los minutos no apneicos, implican una alta complejidad en la dinámica del sistema, lo que causa que el sistema permanezca brevemente en un estado similar al que se produjo previamente [191]. Este comportamiento está relacionado con el funcionamiento del sistema regulador cardiovascular, que está afectado por diferentes factores. En pacientes sanos, el sistema cardiovascular reacciona inmediatamente a los estímulos del sistema, decrementando de esa manera el tiempo que el organismo permanece en el mismo estado o en uno similar. Sin embargo, en circunstancias patológicas, el sistema de control se simplifica y las recurrencias a estados similares se incrementan [189]. Todo ello sugiere una pérdida de complejidad y un aumento de regularidad en el sistema en presencia de apnea. Estos resultados están en la misma línea que los hallazgos realizados por otros autores, no solo en el contexto cardiovascular [41, 191], sino también en señales como la electroencefalográfica [202]. En la literatura se pueden encontrar algunos trabajos que han intentado explicar las causas de este comportamiento [137, 225]. Trzebski et al. [137] estudiaron la dinámica no lineal del sistema cardiovascular en humanos expuestos a apneas voluntarias repetitivas, intentando reproducir lo que sucede en presencia del OSAS. Sus resultados también sugieren una reducción en la complejidad del sistema de control cardiovascular. Una de las razones que dan para ello es la atenuación o inhibición del reflejo barorreceptor arterial por estimulación de los quimiorreceptores. De hecho, Carlson et al. [225], en un estudio previo, ya habían constatado que los pacientes que padecen OSAS muestran una sensibilidad alterada del reflejo barorreceptor.

DET y Lmax también incrementan sus valores durante los minutos apneicos debido a que las estructuras diagonales debidas a la RSA no son tan evidentes como las que aparecen en las fases de apnea relacionadas con la CVHR (ver figuras 5.6 y 5.7). Valores mayores durante los minutos apneicos indican mayor predictibilidad y regularidad en la dinámica del sistema a lo largo del tiempo, como se indicó para Vmax y LAM [170, 191]. Es decir, que un incremento en DET o Lmax significa una mayor probabilidad de permanecer en el mismo estado.

En lo que se refiere al coeficiente de clustering, este informa sobre la probabilidad de que dos vecinos de cualquier estado sean a su vez vecinos entre sí [186]. De este modo, en un sistema periódico, esta medida tomaría el mayor valor posible (CC = 1). Por esta razón, si asumimos un incremento de las estructuras diagonales en los RPs durante los eventos apneicos (ver figuras 5.6 y 5.7), encontramos valores más elevados en los mismos. Esta característica es especialmente importante porque no hay ninguna equivalente en RQA [186]. Además, pone de manifiesto la importancia de la cuantificación de la estructura del RP y la topología del espacio de fase.

En general, podemos encontrar el mismo comportamiento en el resto de características: valores mayores en minutos con apnea. Esto implica menor HRV, simplificación de la dinámica de la frecuencia cardiaca y mayor previsibilidad y, en definitiva, condiciones patológicas [189, 191].

5.4.3. Limitaciones del método propuesto

Existen dos parámetros cuyos efectos no fueron evaluados en nuestros experimentos, en concreto, la norma (euclidea, minnorm y maxnorm) y la ventana de Theiler. La norma euclidea es la más comúnmente usada y fue la que empleamos en nuestros experimentos. Además, Marwan et al. [170] establecieron que son pocas las diferencias entre la aplicación de la distancia euclidea y la maxnorm. El uso de minnorm no es habitual. En lo que se refiere a la ventana de Theiler, fue sugerida por Theiler en 1986 [229], porque es frecuente encontrar pequeñas distancias entre puntos del espacio de fase reconstruido que están cerca en el tiempo. Cuando se utiliza esta ventana, su valor se fija normalmente al valor del retardo τ o a $(m-1)\tau$, de acuerdo con Javorka et al. [213] o con Marwan et al. [170], respectivamente. De esta forma, solo los puntos que están más lejos que τ de la diagonal son tenidos en cuenta para la evaluación de las medidas RQA [191]. Como en la mayoría de los estudios, en nuestros experimentos no se utilizó la ventana de Theiler. Estos dos parámetros no son, en general, tan críticos como los evaluados en el presente trabajo. No obstante, podrían ser considerados en

futuros trabajos para estudiar los posibles efectos sobre los resultados obtenidos para la detección de la apnea del sueño.

Con respecto a las bases de datos utilizadas, las limitaciones serían la mismas que se expusieron en el apartado 4.4.2.

5.4.4. Comparación con trabajos previos

En este apartado se comparan las prestaciones del método propuesto para la detección de apneas del sueño con las obtenidas en la literatura. La tabla 5.10 muestra una selección de los métodos más representativos que emplean la base de datos Physionet, dado que, como se comentó anteriormente, para realizar un análisis significativo, deben compararse las prestaciones obtenidas para la misma base de datos. Asimismo, se incluyen en la misma tabla los resultados alcanzados para la clasificación por segmentos en cada uno de ellos (AUC y tasa de acierto), el número de características empleado, y el número de registros de Physionet considerado.

Método	Año	Nº de registros	Nº de características	AUC	Acc(%)
Spectral features and LDA [27]	2000	70	30	-	88.31
Temporal and spectral RR and EDR features and LDA [30]	2003	70	88	-	90
Sample entropy, spectral features [37]	2007	70	6	-	72.9
Temporal and spectral features from RR and QRS area and kNN [41]	2009	50	10	-	88
WA and QDA [46]	2010	50	10	-	89.07
RQA of HRV and EDR, and Autoneural model [51]	2013	70	21	-	88.06
RQA and soft decision fusion rule (SVM and NN) [53]	2014	70	72 33	-	85.26 84.19
Principal components of QRS and orthogonal subspace projections (LS- SVM) [59]	2015	70	6	0.88	84.74
Hermite basis functions and LS-SVM [62]	2016	70	5	0.83	83.8
Heterogeneous recurrence analysis [119]	2016	35	11	0.91	82.5
Filterbank, Cepstrum, DFA and QDA [127]	2017	70	3	0.92	84.76
RQA (FAN) and LDA (Proposed approach)	2017	70	9 11	0.9253	86.33

 Tabla 5.10.
 Comparación de los resultados obtenidos para la detección del OSAS por segmentos en la base de datos Physionet.

Como ya se comentó en el capítulo anterior, en los estudios realizados por Mendez et al. [41, 46], si bien se alcanzan elevadas tasas de acierto, es necesario tener en cuenta que los autores descartan 20 registros que no cumplen con ciertos criterios de calidad. En la propuesta que se realiza en este capítulo, tampoco se plantea ninguna preselección de datos de alta calidad, lo que hace que nuestro método resulte más robusto. En cuanto a la dimensionalidad del sistema, el planteamiento expuesto obtiene la mejor tasa de
acierto (86.33%) con 11 características. Esta tasa solo es superada por los trabajos de Schrader et al. [27], de Chazal et al. [30] y Karandikar et al. [51], pero utilizando 30, 88 y 21 características, respectivamente. Si comparamos la propuesta realizada en este capítulo con la planteada en el capítulo anterior [127], se puede observar que las prestaciones mejoran, aunque se incrementa el número de características de 3 a 11. Otra cuestión a destacar sería el hecho de que, en nuestra propuesta, al igual que en la del capítulo 4, solo se extrae la señal RR a partir del ECG. Sin embargo, hay autores, como Varon et al. [59], que obtienen peores resultados derivando, además de la señal RR, la EDR, haciendo así el preprocesado más complejo.

En lo que se refiere a los autores que emplean RQA, se incluye en la tabla 5.10 el trabajo que hasta ahora había conseguido los mejores resultados aplicando RQA a la apnea del sueño, realizado por Nguyen et al. [53]. Asimismo, se hace referencia al artículo de Cheng et al. [119], en el cual se comparan los resultados obtenidos por el RQA clásico con los alcanzados con RQA heterogéneo. En este nuevo método, proponen segmentar el espacio de fase formando una estructura jerárquica de regiones de recurrencia local. Significa esto que, además de los parámetros necesarios para RQA (retardo, dimensión y distancia umbral), se debe determinar el número óptimo de subregiones, lo que complica más el proceso. Sin embargo, a pesar del incremento en la complejidad, los resultados obtenidos son peores que los de nuestro método.

A partir de la tabla 5.10 podemos concluir que el método propuesto mejora las prestaciones de los trabajos presentados en la literatura más reciente y, en particular, las de aquellos que aplican RQA a la apnea del sueño. Por ello, podemos considerar que los resultados son muy prometedores. En este sentido es importante destacar que, a pesar de que otros autores han cuestionado la utilidad de RQA para profundizar en la detección de la apnea del sueño a partir de la HRV [115], los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que la aplicación de valores adecuados para los parámetros RQA y la inclusión de nuevas medidas RQA, además de las clásicas, nos permiten alcanzar mejores resultados que los obtenidos en trabajos previos.

En resumen, se puede decir que el uso de los ECGs de una sola derivación muestra buenas prestaciones en la detección de eventos apneicos en el OSAS. Sin embargo, sería necesario hacer un mayor esfuerzo con el objetivo de crear un modelo y definir aquellas características que mejor describen los patrones HRV asociados a estos fenómenos, para así profundizar en el conocimiento de los procesos fisiológicos que subyacen a la apnea del sueño.

CAPÍTULO 6:

Análisis de la detección de la apnea del sueño mediante características extraídas de la HRV y de la oximetría en pacientes no desaturadores

6.1. Introducción

Como ya se comentó en los dos primeros capítulos, existen limitaciones cuando las señales ECG y oximétricas son usadas de forma individual para detectar la apnea del sueño. Se pueden encontrar diversos artículos en la literatura que abordan el estudio de la combinación de estas señales para mejorar las prestaciones en la detección de esta patología. Sin embargo, a nuestro mejor entender, hasta el momento no se ha desarrollado ningún trabajo que evalúe la mejora del sistema cuando estas dos señales son combinadas en pacientes que no muestran un patrón de desaturación obvio durante los eventos apneicos, en lo sucesivo denominados pacientes no desaturadores. En general, las referencias a los pacientes no desaturadores que se pueden encontrar en otros estudios se circunscriben a las limitaciones de dichos trabajos. Sin embargo, en nuestra propuesta incluimos una base de datos que distingue claramente entre sujetos de control, y pacientes desaturadores y no desaturadores, lo que nos permite realizar un exhaustivo análisis cuantitativo del sistema en diferentes circunstancias. Además, las prestaciones del sistema también son evaluadas con la conocida base de datos de

Physionet: Apnea-ECG. Esto resulta especialmente importante a la hora de realizar un estudio comparativo con trabajos anteriores.

En lo que se refiere a las características, hasta el momento no existe un acuerdo sobre aquellas que mejor describen el proceso fisiológico vinculado a los eventos apneicos. Por ello, continúa habiendo una gran demanda de nuevos estudios que permitan profundizar en la caracterización de los mecanismos fisiológicos asociados a la apnea del sueño, que se reflejan en la HRV y en la SpO2. En este sentido, y de acuerdo con estudios previos, [12, 113, 127-128], proponemos una combinación de características que incluye variables que han sido analizadas de forma independiente, y con las que se han obtenido buenos resultados. En concreto, evaluamos el poder discriminante de diferentes combinaciones de características extraídas de la HRV y de la oximetría, al objeto de analizar la mejora de las prestaciones que se produce con respecto a sistemas que solo utilizan variables oximétricas, sobre todo en pacientes no desaturadores.

De las series RR se obtienen los coeficientes cepstrum (CC), se aplica un banco de filtros para extraer la información relativa a su contenido frecuencial, y se realiza un análisis no lineal basado en DFA para descubrir las propiedades no lineales del proceso fisiológico. Además, incluimos medidas RQA, que nos permiten obtener información sobre la dinámica del sistema, especialmente de aquellos sistemas que están localizados en un espacio de mayor dimensión, como el sistema cardiaco [128, 183-184]. Por otro lado, de la señal oximétrica se extraen variables en los dominios temporal y espectral, que nos permiten contemplar las principales características de los eventos apneicos: variabilidad y contenido frecuencial [12, 113]. Hasta donde llega nuestro entender, estas características no habían sido combinadas hasta ahora. Entendemos que este completo conjunto de variables que emanan de diferentes dominios (dominio temporal, frecuencial y cepstral, y características no lineales) podría ser útil para la caracterización del fenómeno, dado que ofrece información complementaria de la dinámica de la HRV y de la oximetría en la apnea del sueño. Además, consideramos que los cambios en la dinámica de la HRV podrían ser especialmente útiles para detectar eventos apneicos en pacientes no desaturadores.

Las diferentes combinaciones de características son introducidas en un algoritmo de selección de variables con los siguientes objetivos: descubrir la importancia relativa de cada una de ellas, seleccionar aquellas variables que mejor describen los patrones que se producen en la HRV y en la SpO2 durante las apneas, y optimizar las tasas de reconocimiento. Finalmente, las variables seleccionadas se aplican a un clasificador estadístico tradicional (LDA) para detectar los episodios apneicos en un análisis minuto a minuto, permitiendo así localizar las apneas a lo largo del tiempo. Este tipo de clasificador se ha utilizado profusamente en estudios de apnea del sueño, dado que muestra un buen equilibrio entre eficiencia y complejidad [8, 12, 15, 87, 90, 110, 113,

127]. Para la base de datos HuGCDN2014-OXI se obtiene, además, la clasificación por pacientes.

6.2. Materiales y métodos

Al igual que en los trabajos anteriores, los experimentos se realizan con dos bases de datos: Physionet y HuGCDN2014-OXI. Sin embargo, en esta ocasión solo se utilizan los ocho registros de Physionet que incluyen las dos señales: ECG de una sola derivación y SpO2, y las correspondientes etiquetas minuto a minuto. De los ocho registros, cinco corresponden a pacientes que padecen OSAS, con diferentes valores de AHI, y tres a sujetos de control. Como disponemos de un número reducido de pacientes, el conjunto L de entrenamiento, incluirá los 8 pacientes. Los resultados de test también se obtendrán a partir de estos 8 pacientes por validación cruzada, promediando los resultados en 30 iteraciones, de tal forma que el sistema se entrenará con 3 pacientes diagnosticados de OSAS y dos sujetos de control, y se testeará con el resto de los 8 pacientes. La técnica de validación cruzada nos permitirá asegurar la validez estadística de los resultados de clasificación [100]. Burgos et al. [93], que aplicaron también esta técnica en el estudio que realizaron con la misma base de datos, emplearon un 66% de los vectores de características para entrenamiento y un 33% para test. Sin embargo, consideramos que nuestro sistema resulta más adecuado, ya que asegura que no existan vectores de características del mismo paciente en los grupos de entrenamiento y test, simultáneamente.

En lo que se refiere a la base de datos HuGCDN2014-OXI, se utilizan los tres grupos que se definieron en la sección 3.1: 38 sujetos de CONTROL, 34 PACIENTES DESATURADORES (con un patrón desaturador durante los episodios apneicos), y 11 PACIENTES NO DESATURADORES (no siempre muestran un patrón desaturador durante los episodios apneicos). Es decir, en el trabajo que se expone en este capítulo se incluye un total de 83 sujetos de esta base de datos. Como ya se indicó en la citada sección, se define un paciente como 'no desaturador' cuando se cumple que su ODI es inferior a la mitad de su AHI. En todos los casos se utilizan las señales ECG y SpO2, con las etiquetas para cada minuto. En la figura 6.1 se muestran las señales RR y SpO2 de los tres tipos de pacientes: control, desaturador y no desaturador. Se puede observar claramente que el comportamiento de la señal oximétrica en pacientes desaturadores y no desaturadores es considerablemente diferente.

El proceso de entrenamiento se realiza incluyendo la mitad de los sujetos de control y la mitad de los pacientes desaturadores, lo que constituye el conjunto de entrenamiento (conjunto L). El sistema se evalúa utilizando tres conjuntos diferentes de test:

- 1. Conjunto T1: la mitad de los pacientes desaturadores. Ninguno de estos registros está incluido en el conjunto L.
- 2. Conjunto T2: todos los pacientes no desaturadores.
- Conjunto T3: la mitad de los sujetos de control (ninguno de ellos incluido en el conjunto L), la mitad de los pacientes desaturadores (los mismos que en T1), y todos los pacientes no desaturadores (T2).



Fig 6.1: Señales RR y SpO2 de un paciente de control (A y D), un paciente desaturador (B y E) y un paciente no desaturador (C y F).

El primer paso dentro del análisis es el preprocesado de las señales ECG y SpO2. En la sección 3.2 se explica de manera exhaustiva el procedimiento realizado. En resumen, en lo que se refiere a la señal SpO2, el preprocesado consiste fundamentalmente en la eliminación automática de valores nulos y artefactos. Con respecto a la señal ECG, esta es dividida en segmentos de cinco minutos, que se van desplazando en el tiempo en intervalos de un minuto. La cuantificación obtenida para cada una de las tramas se asigna al minuto central con el objetivo de lograr un etiquetado minuto a minuto. A partir de cada segmento de cinco minutos, se construye la serie de intervalos RR, y se aplica un procedimiento que elimina artefactos y valores ectópicos. La serie RR estará entonces preparada para que se puedan extraer las correspondientes características.

En lo que se refiere a la extracción de características, de la señal oximétrica se derivan, como ya se comentó en la sección 3.3.1, las características en el dominio temporal y frecuencial, al objeto de obtener información complementaria sobre los episodios apneicos. En concreto, se calcula la varianza de cada minuto de señal SpO2 (varSAT_{1m}) y de cada sección de cinco minutos (varSAT_{5m}). En este último caso, al igual

que en la señal ECG, se consideran segmentos de cinco minutos, desplazados en el tiempo en incrementos de un minuto, y la varianza se le asigna al minuto central. Se considera que estos valores pueden aportar información útil en el proceso de clasificación, dado que, en circunstancias normales, la señal SpO2 es muy estable. Sin embargo, en presencia de apneas, se suelen producir hipoxemias y caídas en sus valores. Dentro de las características frecuenciales de SpO2, se consideran las salidas de un banco de 20 filtros, que se aplican al periodograma obtenido para cada trama de cinco minutos de SpO2. Al igual que en la señal ECG, el desplazamiento entre tramas adyacentes es de un minuto. La salida de cada filtro representa la estimación de potencia en la banda correspondiente. En resumen, cada minuto de la señal SpO2 estará representado por un vector de 22 características.

Con respecto a la HRV, se considera, al igual que en la señal SpO2, la información espectral, dada por la salida de un banco de 34 filtros (ver sección 3.3.2.A). Además, se incluye la información cepstral de los primeros 20 coeficientes (ver sección 3.3.2.B), y una serie de variables que provienen del análisis no lineal, en concreto, DFA (ver sección 3.3.2.C) y RQA (ver sección 3.3.2.D). A partir del análisis DFA, se obtienen dos características, α_1 y α_2 , que representan las correlaciones a corto y a largo plazo, respectivamente. En lo que concierne a las variables RQA, se contemplan las 17 características que se definieron en la sección 3.3.2.D, que provienen de la densidad de puntos de recurrencia, de las estructuras diagonales y verticales de los RPs, otras están relacionadas con los tiempos de recurrencia, y, por último, se considera un grupo de nuevas medidas que tienen su origen en la teoría de redes complejas. Antes de obtener las medidas RQA es necesario reconstruir el espacio de fase de la señal (embedding). Para llevar a cabo este proceso se deben definir dos parámetros: retardo y dimensión (ver sección 3.3.2.D). Por otro lado, la construcción del RP también requiere definir el método a través del cual se va a establecer el umbral en la DM. En este trabajo proponemos usar los valores obtenidos tras el análisis realizado en el capítulo 5 [128]. Es decir, para la base de datos Physionet se aplica una dimensión m = 7 y un retardo $\tau =$ 4, y para la base de datos HuGCDN2014-OXI los valores serían m = 8 y $\tau = 5$. Para definir el umbral se propone en ambas bases de datos, también de acuerdo con los resultados obtenidos en el capítulo previo, el método FAN con un 5% de vecinos. En definitiva, de cada trama RR de cinco minutos se extraen en total 73 características.

Tras el preprocesado y la extracción de características, se procede a la selección de aquellas variables que presentan las mejores prestaciones, que finalmente serán introducidas en el clasificador LDA con el objetivo de discriminar entre minutos apneicos y minutos sin eventos respiratorios. La gran ventaja de este tipo de clasificador, como se comentó anteriormente, es que no depende de un conjunto de parámetros de configuración a definir por el usuario, que puede ser incluso dependiente de la base de datos. Además, ya ha sido aplicado con éxito en otros trabajos dentro del ámbito del OSAS [87, 90, 92].

El algoritmo de selección de características y el clasificador son evaluados con tres diferentes combinaciones de características: todas las características HRV (73), todas las características SpO2 (22) y todas las características HRV + SpO2 (95).

En la sección 3.5 se expuso de forma general el principio de funcionamiento del algoritmo de selección de características. En todo el proceso solo se utiliza el conjunto de entrenamiento (conjunto L), que fue definido para cada una de las bases de datos en la primera parte de esta sección. En HuGCDN2014-OXI, el conjunto L se divide en dos grupos de igual dimensión para formar los conjuntos de entrenamiento y validación. Cada uno de ellos contendrá los vectores de características de los pacientes seleccionados aleatoriamente en cada iteración. Con ello se evita que vectores de un mismo paciente estén a la vez en los conjuntos de entrenamiento y validación. Con el objetivo de obtener resultados estables, el número de iteraciones en este caso será de 200. Sin embargo, en Physionet, el conjunto de entrenamiento estará formado siempre por 3 pacientes diagnosticados de OSAS y dos sujetos de control, y el resto de los 8 pacientes formarán el conjunto de validación. Esto implica que el número total de posibles combinaciones es 30 y, por tanto, el número de iteraciones en esta base de datos es 30. En las figuras 6.2 y 6.3 se representa gráficamente el proceso de selección de características en sendas bases de datos.



Fig 6.2: Representación gráfica del proceso de selección de características en Physionet.



Fig 6.3: Representación gráfica del proceso de selección de características en HuGCDN2014-OXI.

6.3. Resultados

El principal objetivo del análisis de datos que se presenta a continuación es la evaluación de las prestaciones obtenidas, tanto para la clasificación minuto a minuto de los eventos apneicos, como para la clasificación global de pacientes. En ambos casos se hace especial énfasis en lo que sucede cuando los sujetos afectados de OSAS no presentan claros patrones desaturadores (pacientes no desaturadores). Asimismo, se realiza el análisis de las características seleccionadas cuando se emplean variables HRV, variables SpO2, y cuando se combinan ambos tipos. De este modo, se evalúa la importancia relativa de cada una de ellas en la detección de apneas e, indirectamente, en la caracterización del sistema fisiológico asociado a este fenómeno. Las medidas consideradas para la evaluación del sistema incluyen tasa de acierto, sensibilidad, especificidad y AUC [194].

Dentro de estos parámetros, la sensibilidad se considera especialmente relevante dentro del ámbito médico [85]. La sensibilidad refleja la capacidad de detectar correctamente los minutos apneicos, dentro de la cuantificación, y los pacientes que presentan diagnóstico de OSAS, en la clasificación global. Sin embargo, la especificidad muestra la capacidad del sistema para distinguir los minutos normales y los pacientes sanos, respectivamente. Normalmente existe un compromiso entre ambos valores, sensibilidad y especificidad. No obstante, cuando se trata del diagnóstico de OSAS o de la detección de episodios apneicos, en general, estamos más interesados en una alta sensibilidad que reduce el riesgo de falsos negativos, ya que el impacto de una clasificación incorrecta en un paciente diagnosticado de OSAS será mayor que si la clasificación es incorrecta en pacientes sanos. [99, 112]. Esto cobra especial importancia en este tipo de patología, dadas las graves consecuencias que tiene para la salud a largo plazo. Por otro lado, los valores de AUC nos permitirán evaluar las prestaciones del sistema, independientemente del punto de trabajo (umbral) seleccionado en la curva ROC.

6.3.1. Clasificación por segmentos y selección de características

Tal como se comentó en los apartados anteriores, las características HRV consideradas engloban las obtenidas a través de análisis espectral (Fbank), análisis cepstral (CC), y análisis no lineal (dos variables DFA y 17 variables RQA). Por su lado, las características oximétricas comprenden variables correspondientes al análisis espectral (Fbank), y dos variables con origen en el análisis temporal de la señal (varSAT1m y varSAT5m). En todos los casos se emplea un clasificador LDA, en el que se introducen las características previamente seleccionadas según el procedimiento mostrado en las figuras 6.2 y 6.3. En ambas bases de datos se obtuvieron los resultados para tres umbrales diferentes. El umbral 1 se define para la mejor tasa de error, el umbral 2 para el punto de la curva ROC para el cual se maximiza la suma de sensibilidad y especificidad, y el umbral 3, se corresponde con el punto de la curva ROC con menor distancia al vértice superior izquierdo.

Los resultados se muestran en las tablas 6.1 a 6.4. La tabla 6.1 contiene los resultados de test obtenidos con la base de datos Physionet aplicando el método de validación cruzada (ver sección 6.2). Las tablas 6.2 a 6.4, correspondientes a la base de datos HuGCDN2014-OXI, distinguen tres casos: en la tabla 6.2 solo se consideran en la evaluación lo pacientes desaturadores (conjunto de test T1), en la 6.3, los pacientes no desaturadores (conjunto de test T2), y en la 6.4, los pacientes de control, desaturadores y no desaturadores (conjunto de test T3). En cada una de las tablas (6.1 a 6.4) se dispone de los resultados obtenidos para los tres umbrales definidos anteriormente, y dentro de cada uno de ellos, los alcanzados al introducir solo características HRV, solo características oximétricas y al combinarlas.

La primera de las bases de datos empleada, Physionet, no distingue entre pacientes desaturadores y no desaturadores. Sin embargo, al ser una de las bases de datos más utilizada para el estudio de la apnea del sueño, los resultados obtenidos nos van a permitir comparar las prestaciones del sistema propuesto con otros sistemas existentes en la literatura. En general, se puede observar en la tabla 6.1 que se obtienen muy buenos resultados con esta base de datos. En lo que se refiere a los valores de AUC, en todos los casos son superiores a 0.98. En concreto, los resultados indican que con solo seis características oximétricas se obtienen prestaciones ligeramente mejores que con las siete características HRV. Cuando se combinan los dos tipos de características, de nuevo se produce un incremento de la AUC, pero también a costa de aumentar el número de variables hasta 12. Con respecto a la tasa de acierto y a la sensibilidad, se puede observar que, para los umbrales 2 y 3, se produce un comportamiento análogo al mostrado por la AUC. Sin embargo, en este caso, el incremento al aplicar las características oximétricas, tanto en la tasa de acierto como en la sensibilidad, está en torno al 3%, comparado con las alcanzadas por las características HRV. Si se observa la mejora obtenida al combinar ambos tipos de variables, esta no supera en ningún caso

el 1% con respecto a los valores mostrados para las características SpO2. El análisis anterior indica que la unión de características provenientes de la señal electrocardiográfica y oximétrica arroja los mejores resultados con 12 variables. Sin embargo, es tan pequeña la mejora, que en este caso no se justificaría la introducción de las dos señales. Se propondría el uso de las 6 características oximétricas. No obstante, los resultados no se pueden considerar concluyentes dado el limitado número de pacientes bajo estudio.

UMBRAL 1								
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	7	92.075	89.718	94.449	0.983		
SpO2	22	6	96.243	94.641	96.080	0.986		
HRV+SpO2	95	12	95.917	93.838	96.551	0.990		
UMBRAL 2								
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	7	92.710	92.383	93.299	0.983		
SpO2	22	6	95.760	95.336	94.514	0.986		
HRV+SpO2	95	12	96.186	95.739	95.249	0.990		
		UM	BRAL 3					
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	7	92.955	91.749	93.848	0.983		
SpO2	22	6	95.593	95.133	94.130	0.986		
HRV+SpO2	95	12	95.865	95.177	94.588	0.990		

(N(or.): número original de características, N(red.): número de características seleccionadas, ACC: tasa de acierto, SENS: sensibilidad, ESPE: especificidad, AUC: área bajo la curva ROC).

 Tabla 6.1.
 Prestaciones por segmento en Physionet, en función del tipo de características.

Es el estudio de las tablas 6.2 a 6.4, referidas a la base de datos HuGCDN2014-OXI, el que nos va a permitir profundizar en el verdadero objetivo de este análisis, ya que distingue entre pacientes desaturadores y no desaturadores. Los resultados se han distribuido en tres tablas diferentes. Las dos primeras (tablas 6.2 y 6.3) contienen los valores obtenidos para sendos tipos de paciente (desaturadores y no desaturadores). Por último, la tabla 6.4 representaría un sistema real, en el que los pacientes testeados pueden ser sanos, o presentar diagnóstico de OSAS (desaturadores y no desaturadores).

En la tabla 6.2, correspondiente a los pacientes desaturadores, se puede observar que las tasas de acierto, independientemente del umbral, son inferiores cuando solo se emplean las características HRV. Cuando se consideran las variables oximétricas o se combinan ambos tipos, los resultados son muy similares entre sí, obteniéndose valores que superan en torno a un 10% los alcanzados solo con la HRV. En lo que se refiere a la sensibilidad, los mejores valores se producen para los umbrales 2 y 3, y son, en general, elevados (> 82%). Al igual que en las tasas de acierto, los mejores resultados para la sensibilidad se obtienen cuando se emplean las características oximétricas y cuando se combinan las variables oximétricas y las de la HRV, pero en los tres umbrales la diferencia es mínima. Para los umbrales 2 y 3, las sensibilidades para SpO2 y HRV+SpO2 son superiores al 97%. Por último, en la AUC se puede observar un comportamiento análogo a los anteriores. Se incrementa en torno a un 10% cuando se pasa de características HRV a características SpO2, y cuando se combinan ambos tipos, el valor alcanzado es prácticamente igual al obtenido solo con SpO2. Por esa razón, y dado que en la combinación HRV+SpO2 se utilizan 24 características en lugar de 15 (SpO2), se puede decir que las variables oximétricas serían las más adecuadas en este caso.

UMBRAL 1								
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	73.967	62.166	86.551	0.838		
SpO2	22	15	85.934	90.7878	80.759	0.925		
HRV+SpO2	95	24	86.115	91.518	80.352	0.930		
UMBRAL 2								
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	74.639	82.846	65.888	0.838		
SpO2	22	15	82.180	98.507	64.770	0.925		
HRV+SpO2	95	24	82.082	98.285	64.804	0.930		
		UM	BRAL 3					
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	74.639	82.846	65.888	0.838		
SpO2	22	15	82.230	98.507	64.871	0.925		
HRV+SpO2	95	24	82.689	97.967	66.396	0.930		

(N(or.): número original de características, N(red.): número de características seleccionadas, ACC: tasa de acierto, SENS: sensibilidad, ESPE: especificidad, AUC: área bajo la curva ROC).

Tabla 6.2. Prestaciones por segmento en los pacientes desaturadores de HuGCDN2014-OXI,
en función del tipo de características.

La tabla 6.3 muestra los resultados obtenidos para los pacientes no desaturadores. Si solo nos fijáramos en las tasas de error y en las AUCs, podríamos observar que los valores obtenidos son menores que los que se alcanzan en los pacientes desaturadores (tabla 6.2). Esto nos indica que los eventos apneicos en los pacientes no desaturadores serán más difíciles de detectar que en los pacientes desaturadores. Además, se produce un incremento progresivo de los resultados, entre un 2 y un 5%, cuando pasamos de características HRV, a características SpO2 y cuando se combinan ambos tipos. Este comportamiento también difiere del observado en la tabla 6.2. Sin embargo, la cuestión más destacable está relacionada con la sensibilidad. En el umbral 1 los valores son bajos. Para los umbrales 2 y 3, la mejor sensibilidad se obtiene para las características HRV (72%). Este resultado contrasta con el obtenido para los pacientes desaturadores, donde las menores sensibilidades y tasas de acierto se obtenían precisamente para este tipo de características. Sin embargo, cuando en los pacientes no desaturadores se incluyen las variables SpO2, la sensibilidad baja considerablemente, como era de esperar. Lo más relevantes es que, cuando se pasa de características SpO2 a características HRV+SpO2,

UMBRAL 1								
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	70.627	34.536	89.446	0.777		
SpO2	22	15	72.550	25.919	96.865	0.829		
HRV+SpO2	95	24	74.611	33.200	96.203	0.847		
UMBRAL 2								
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	72.230	72.278	72.205	0.777		
SpO2	22	15	76.420	51.503	89.411	0.829		
HRV+SpO2	95	24	77.862	61.790	86.242	0.847		
		UM	BRAL 3					
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	72.230	72.278	72.205	0.777		
SpO2	22	15	76.374	51.236	89.481	0.829		
HRV+SpO2	95	24	77.816	59.786	87.217	0.847		

se produce un incremento de 51.50% a 61.79%, y de 51.24% a 59.79% en la sensibilidad, para los umbrales 2 y 3, respectivamente.

(N(or.): número original de características, N(red.): número de características seleccionadas, ACC: tasa de acierto, SENS: sensibilidad, ESPE: especificidad, AUC: área bajo la curva ROC).



La tabla 6.4 muestra los resultados que se obtendrían en el caso de introducir en el sistema propuesto tanto sujetos sanos como pacientes diagnosticados de OSAS (desaturadores y no desaturadores). Al igual que en las tablas anteriores, los mejores valores para la sensibilidad se producen para los umbrales 2 y 3. En lo que concierne a los principales parámetros (tasa de error, sensibilidad y AUC), los peores resultados se obtienen con las características HRV, mejoran en las características SpO2, pero la combinación de ambos tipos de variables arroja los mejores resultados.

En la figura 6.4 se muestra la evolución de la tasa de error promedio frente al número de características, tanto para el entrenamiento como para la validación. Los valores obtenidos se pueden comparar con la tasa de error alcanzada sin la selección de características, que se representa a través de una línea de puntos. Se destaca con un círculo la mínima tasa de error de validación alcanzada. Lo más destacable es que existen casos en los que se define un claro mínimo, como en Physionet con características, se alcanzan valores muy similares de tasas de error, como sucede en Physionet cuando se utilizan de forma conjunta características HRV y SpO2. Esto tiene como consecuencia que, en ocasiones, el número de características que se ha definido se pueda reducir con respecto al valor inicial que se ha obtenido, ya que con un número menor ya se alcanzan resultados muy similares. En las tablas 6.5 (Physionet) y 6.6 (HuGCDN2014-OXI) se muestra, en la cabecera de las respectivas columnas, el número de características. En el

caso de existir un claro mínimo, solo se define un valor. Sin embargo, si es posible reducir el número de variables, se indica a través de una flecha que refleja el número de características seleccionadas originalmente, y el número reducido. Dentro de las respectivas tablas, también se delimita a través de una línea más gruesa el conjunto reducido de variables.

UMBRAL 1								
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	82.472	51.685	93.231	0.854		
SpO2	22	15	87.687	67.666	94.683	0.926		
HRV+SpO2	95	24	88.302	70.581	94.495	0.934		
	UMBRAL 2							
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	77.220	78.127	76.904	0.854		
SpO2	22	15	86.771	81.766	88.520	0.926		
HRV+SpO2	95	24	87.055	84.743	87.863	0.934		
		UM	BRAL 3					
CARACTERÍSTICAS	N(or.)	N(red.)	ACC	SENS.	ESPE	AUC		
HRV	73	17	77.220	78.127	76.904	0.854		
SpO2	22	15	86.782	81.683	88.564	0.926		
HRV+SpO2	95	24	87.323	83.812	88.549	0.934		

(N(or.): número original de características, N(red.): número de características seleccionadas, ACC: tasa de acierto, SENS: sensibilidad, ESPE: especificidad, AUC: área bajo la curva ROC).





Fig 6.4: Evolución de la tasa de error promedio en función del número de características seleccionadas.

HRV	SpO2	HRV+SpO2
(7→6)	(6)	(12→7)
CC1	varSAT _{5m}	varSAT _{5m}
CC8	varSAT _{1m}	varSAT _{1m}
T2	FbSAT 17	FbSAT 1
CC4	FbSAT 1	T2
FbHRV 21	FbSAT 4	FbSAT 13
α1	FbSAT 12	FbSAT 16
Trans		FbSAT 17
		Clust
		TT
		RT
		RTmax

HRV	SpO2	HRV+SpO2
(17)	(15→9)	(24→17)
α1	varSAT _{1m}	varSAT _{1m}
CC1	FbSAT 1	Clust
RT	FbSAT 10	FbSAT 1
FbHRV 2	FbSAT 20	α1
Clust	FbSAT 9	Trans
T2	FbSAT 2	varSAT _{5m}
α2	FbSAT 17	FbSAT 10
L	FbSAT 5	FbSAT20
DET	varSAT _{5m}	DET
CC4	FbSAT 19	FbSAT 9
FbHRV 11	FbSAT 12	FbSAT 5
LAM	FbSAT 13	T2
Trans	FbSAT 7	FbSAT 2
CC17	FbSAT 15	RT
RTmax	FbSAT 4	FbHRV 1
FbHRV 1		LAM
FbHRV 15		FbSAT 17
		FbSAT 12
		TT
		Lmax
		FbHRV 30
		ENTW
		FbHRV 23
		FbSAT 7

- Tabla 6.5.Característicasseleccionadastras el proceso de selección de
características en Physionet.
- Tabla 6.6.Característicasseleccionadastras el proceso de selección de
característicasenHuGCDN2014-OXI.

En las tablas 6.5 y 6.6 también se detallan las variables seleccionadas para cada caso. Tal como se puede observar en la primera columna de sendas tablas, en las cuales se reflejan las variables seleccionadas cuando se emplean únicamente características HRV, el algoritmo de selección propone la combinación de variables de todos los tipos disponibles. En concreto, se une información espectral, cepstral, y no lineal (tanto DFA como RQA). Si bien el número de características seleccionadas en ambas bases de datos es diferente, consideramos especialmente importante el hecho de que en ambas se repitan los coeficientes cepstrum primero y cuarto, la variable α_1 (DFA), representativa de las correlaciones a corto plazo, junto con T2 y Trans (RQA). Sin embargo, en lo que se refiere a la información espectral, se puede observar que en la base de datos HuGCDN2014-OXI, se considera importante tanto la información de las bajas frecuencias, representadas por FbHRV 1 y 2, como de las frecuencias más altas (FbHRV 11 y 15), mientras que en Physionet solo se incluye una variable referida a las frecuencias más altas (FbHRV 21). Entendemos, por tanto, que toda la información contenida en estas características, especialmente la cepstral y no lineal (DFA y RQA), juega un papel importante en el proceso de clasificación y, por tanto, en la caracterización del sistema fisiológico asociado a la apnea del sueño.

Cuando las características utilizadas pertenecen a la señal SpO2, los resultados son similares en ambas bases de datos, aunque, al igual que en el caso anterior, el número de características seleccionadas en la base de datos HuGCDN2014-OXI es mayor que en Physionet. En cualquier caso, se incluyen las variables vinculadas a la varianza de la señal, tanto la de 1 minuto (varSAT_{1m}) como la de 5 minutos (varSAT_{5m}), y variables referidas a la información espectral. En lo que se refiere a esta última, se puede observar que se consideran varias bandas de frecuencias: las muy bajas frecuencias (FbSAT 1 en Physionet, y FbSAT 1 y 2 en HuGCDN2014-OXI), dos bandas intermedias (1ª banda: FbSAT 4 en Physionet, y FbSAT 5 en HuGCDN2014-OXI; 2ª banda: FbSAT 12 en Physionet, y FbSAT 9 y 10 en HuGCDN2014-OXI), y, por último, una banda de frecuencias más altas representadas por FbSAT 17 en Physionet, y FbSAT 17 y 20 en HuGCDN2014-OXI.

Por último, se analiza lo que sucede en relación con la selección de características cuando se fusionan las variables procedentes de la HRV y de la SpO2. Es especialmente destacable la presencia de las variables referidas a la varianza (varSAT_{1m} y varSAT_{5m}) en las primeras posiciones. Asimismo, se produce una selección de características relacionadas con el contenido espectral de la señal oximétrica, ubicadas en las bandas referidas en el apartado anterior. Sin embargo, en lo que se refiere a las variables relativas a la HRV, se puede observar que las medidas RQA cobran especial relevancia. En concreto, en Physionet se incluyen: T2, Clust, TT, RT y RTmax, y en HuGCDN2014-OXI: Clust, Trans, DET, T2, RT, LAM, TT, Lmax y ENTW, es decir, todas las seleccionadas en Physionet se consideran también en HuGCDN2014-OXI, a excepción de RTmax. Por otro lado, los coeficientes cepstrum son descartados en ambas bases de datos. Las características vinculadas al contenido espectral son descartadas en Physionet y en HuGCDN2014-OXI solo aparecen tres (FbHRV 1, 23 y 30), y no en las primeras posiciones. Por último, la variable α_1 (DFA), se descarta en Physionet, pero en HuGCDN2014-OXI, se considera, y en una posición privilegiada del ranking.

Los valores y las diferencias observadas en las características seleccionadas en minutos apneicos y no apneicos se muestran en las tablas 6.7 (Physionet) y 6.8 (HuGCDN201-OXI), en las cuales se definen las medianas, y los rangos intercuartílicos. Se aplicó el test de Wilcoxon para comparar la significancia estadística en los dos grupos bajo estudio. El test se realizó utilizando un nivel de significancia p = 0.05, y valores de p<0.05 se consideraron significativos. Los valores de las respectivas p se muestran en las tablas 6.7 y 6.8.

Característica	Mediana	Mediana	р
	No Apnea	Apnea	
FbHRV 21	-5.66 (-6.35 ; -4.99)	-6.06 (-6.57 ; -5.61)	< 0.0001
CC 1	-0.90 (-1.52 ; -0.45)	-0.55 (-1.30 ; -0.26)	< 0.001
CC 4	-0.01 (-0.05 ; 0.04)	0.14 (0.08 ; 0.19)	< 0.0001
CC 8	-0.07 (-0.11 ; -0.02)	-0.04 (-0.07 ; -0.02)	< 0.0001
α1	1.04 (0.83 ; 1.31)	1.73 (1.55 ; 1.83)	< 0.0001
TT	2.35 (2.16 ; 2.76)	2.90 (2.64 ; 3.27)	< 0.0001
T2	23.34 (21.35 ; 25.96)	34.54 (31.52 ; 37.81)	< 0.0001
Trans	0.26 (0.23 ; 0.30)	0.40 (0.37 ; 0.43)	< 0.0001
RT	23.21 (20.86 ; 26.74)	37.71 (33.71 ; 42.30)	< 0.0001
RTmax	174 (143 ; 213)	186 (154 ; 230)	< 0.001
Clust	0.28 (0.25 ; 0.32)	0.43 (0.40 ; 0.46)	< 0.0001
FbSAT 1	-8.8·10 ⁻³ (-1.21·10 ⁻² ; -5.9·10 ⁻³)	-9.48·10 ⁻⁴ (-1.2·10 ⁻³ ; -7.31·10 ⁻⁴)	< 0.0001
FbSAT 2	-5.38 (-5.78 ; -5.06)	-7.72 (-7.99 ; -7.45)	< 0.0001
FbSAT 4	-7.17 (-7.55 ; -6.87)	-9.16 (-9.41 ; -8.91)	< 0.0001
FbSAT 12	-9.46 (-9.86 ; -9.16)	-11.38 (-11.65 ; -11.16)	< 0.0001
FbSAT 13	-9.60 (-9.99 ; -9.28)	-11.63 (-11.89 ; -11.39)	< 0.0001
FbSAT 16	-9.97 (-10.37 ; -9.66)	-12.21 (-12.52 ; -11.93)	< 0.0001
FbSAT 17	-10.48 (-10.85 ; -10.16)	-12.00 (-12.23 ; -11.79)	< 0.0001
varSAT _{1m}	0.21 (0.13 ; 0.39)	3.58 (3.08 ; 3.97)	< 0.0001
varSAT _{5m}	0.28 (0.20 ; 0.48)	3.71 (3.41 ; 4.03)	< 0.0001

Tabla 6.7. Descripción estadística de las características en función de la presencia oausencia de minuto apneico en la base de datos Physionet. Los datos seexpresan con la mediana y los rangos intercuartílicos.

Característica	Mediana	Mediana	р
	No Apnea	Apnea	
FbHRV 1	-1.53 (-2.27 ; -0.92)	-1.77 (-2.33 ; -1.19)	< 0.05
FbHRV 2	-1.93 (-2.42 ; -1.52)	-1.36 (-1.75 ; -1.06)	< 0.0001
FbHRV 11	-5.08 (-5.72 ; -4.45)	-5.30 (-5.86 ; -4.80)	< 0.01
FbHRV 15	-5.26 (-6.05 ; -4.32)	-5.59 (-6.31 ; -4.78)	< 0.001
FbHRV 23	-5.90 (-6.72 ; -4.96)	-6.04 (-6.73 ; -5.32)	NS
FbHRV 30	-6.43 (-7.19 ; -5.59)	-6.60 (-7.34 ; -5.74)	NS
CC 1	-1.36 (-1.78 ; -0.98)	-1.06 (-1.52 ; -0.80)	<0.0001
CC 4	0.06 (-0.02 ; 0.15)	0.10 (0.02 ; 0.18)	< 0.001
CC 17	-0.06 (-0.08 ; -0.03)	-0.07 (-0.09 ; -0.04)	< 0.05
α1	1.17 (0.94 ; 1.39)	1.49 (1.32 ; 1.64)	< 0.0001
α ₂	0.72 (0.50 ; 0.98)	0.53 (0.36 ; 0.77)	< 0.0001
DET	0.53 (0.37 ; 0.67)	0.64 (0.54 ; 0.75)	< 0.0001
L	3.08 (2.56 ; 3.75)	3.55 (3.03 ; 4.50)	< 0.0001
Lmax	58 (24 ; 117)	91 (53 ; 163)	< 0.0001
LAM	0.53 (0.31 ; 0.69)	0.69 (0.58 ; 0.78)	< 0.0001
TT	2.54 (2.21 ; 2.92)	2.82 (2.61 ; 3.13)	< 0.0001
T2	22.55 (19.41 ; 26.64)	28.93 (24.50 ; 33.27)	< 0.0001
Trans	0.27 (0.23 ; 0.31)	0.33 (0.28 ; 0.38)	< 0.0001
RT	22.88 (18.91 ; 28.78)	31.37 (25.84 ; 37.79)	< 0.0001
RTmax	188 (156 ; 224)	197 (169 ; 227)	< 0.001
ENTW	3.52 (3.26 ; 3.76)	3.61 (3.39 ; 3.82)	< 0.001
Clust	0.29 (0.25 ; 0.34)	0.36 (0.30 ; 0.41)	< 0.0001
FbSAT 1	-5.8·10 ⁻³ (-8·10 ⁻³ ; -4·10 ⁻³)	-5.6·10 ⁻³ (-7.1·10 ⁻³ ; -4.4·10 ⁻³)	NS
FbSAT 2	-5.77 (-6.14 ; -5.44)	-5.82 (-6.07 ; -5.57)	<0.05
FbSAT 4	-7.60 (-7.95 ;-7.28	-7.59 (-7.84 ; -7.36)	NS
FbSAT 5	-8.12 (-8.48 ; -7.81)	-8.13 (-8.38 ; -7.90)	NS
FbSAT 7	-8.87 (-9.24 ; -8.55)	-8.91 (-9.16 ; -8.67)	NS
FbSAT 9	-9.46 (-9.81 ; -9.15)	-9.48 (-9.71 ; -9.24)	NS
FbSAT 10	-9.69 (-10.05 ; -9.37)	-9.72 (-9.97 ; -9.48)	NS
FbSAT 12	-10.11 (-10.47 ; -9.80)	-10.11 (-10.36 ; -9.87)	NS
FbSAT 13	-10.31 (-10.67 ; -10.01)	-10.32 (-10.55 ; -10.09)	NS
FbSAT 15	-10.59 (-10.96 ; -10.27)	-10.63 (-10.88 ; -10.38)	NS
FbSAT 17	-10.83 (-11.20 ; -10.49)	-10.83 (-11.09 ; -10.59)	NS
FbSAT 19	-10.95 (-11.34 ; -10.60)	-10.99 (-11.27 ; -10.74)	NS
FbSAT 20	-10.99 (-11.39 ; -10.64)	-11.02 (-11.30 ; -10.76)	NS
varSAT _{1m}	0.20 (0.08 ; 0.39)	1.97 (1.28 ; 2.87)	< 0.0001
varSAT _{5m}	0.30 (0.18 ; 0.62)	2.13 (1.47 ; 2.93)	< 0.0001

Tabla 6.8. Descripción estadística de las características en función de la presencia oausencia de minuto apneico en la base de datos HuGCDN2014-OXI. Los datos seexpresan con la mediana y los rangos intercuartílicos.

6.3.2. Clasificación por pacientes

Este último apartado tiene como propósito la evaluación del sistema propuesto en el contexto del diagnóstico del OSAS, haciendo especial hincapié en aquellos pacientes que no presentan un comportamiento desaturador claro durante los eventos apneicos. Esto resulta especialmente importante, dado que el objetivo final de cualquier sistema de diagnóstico automático del OSAS es contribuir a la búsqueda de una alternativa a la polisomnografía para el diagnóstico de la apnea del sueño. En esta sección solo se hará alusión a la base de datos HuGCDN2014-OXI, ya que en Physionet solo disponemos de 8 pacientes y, además, no distingue entre pacientes desaturadores y no desaturadores.

La clasificación por pacientes se realiza de acuerdo con la estimación del AHI (AHI automático), calculado a partir del número de minutos apneicos por sujeto. Como ya se indicó en la sección 4.3.2, el valor del AHI se obtiene calculando el número medio de minutos con apnea por hora, esto es, sumando el número total de minutos apneicos, dividido por el número total de minutos del correspondiente registro, y multiplicando el resultado por 60 [51].

En la figura 6.5, se muestra el AHI automático frente al AHI manual (obtenido de forma manual por personal especializado) en función del tipo de características (HRV, SpO2, HRV y SpO2), y del tipo de umbral seleccionado para la clasificación minuto a minuto. Los diferentes colores representan los pacientes de control (verde), los desaturadores (rojo) y los no desaturadores (azul). Dado que no existe un criterio definido para el valor de AHI que se debe definir como límite para considerar a un sujeto sano o patológico [74], en cada una de las gráficas se definen tres líneas horizontales que permitirán analizar los resultados dependiendo del valor que se establezca: 5, 10 o 15, todos ellos utilizados habitualmente en el diagnóstico del OSAS [8, 82]. El análisis de los resultados se realiza gráficamente, dado que, cerca de los umbrales, un pequeño error de clasificación en la cuantificación puede tener un gran efecto en la clasificación global. Por esta razón, se representa la nube de puntos y la recta de regresión para evaluar el ajuste a la función y = x de nuestro sistema.

En la figura 6.5 se puede observar que, cuando se trabaja con características oximétricas, o se combinan características HRV y oximétricas, se dispone de una alta especificidad en la clasificación por pacientes, dado que los pacientes de control son correctamente detectados aplicando un límite para el AHI de 10; incluso con 5 como límite, la gran mayoría de los pacientes de control son correctamente clasificados. Estos resultados se producen independientemente del tipo de umbral que se utilice para la clasificación minuto a minuto. Esta alta especificidad también se podría alcanzar empleando solo características HRV, con el umbral 1, pero la sensibilidad sería muy baja, dado que, aun utilizando un límite de 5 para el AHI, 5 pacientes serían detectados como sujetos de control, y dos más estarían muy cerca de ese límite. Tal como se comentó anteriormente, la sensibilidad tiene especial importancia en el ámbito médico. Por esa

razón, descartamos el umbral 1 para la detección minuto a minuto de eventos apneicos, porque, como se puede observar, cuando se introducen características oximétricas (SpO2 o HRV+SpO2), los pacientes desaturadores son bien clasificados con un límite de 5 para el AHI, pero casi la mitad de los pacientes no desaturadores son clasificados de forma incorrecta, aunque se emplee ese límite. La baja sensibilidad que se produce con el umbral 1 ya había sido comentada en el apartado dedicado al análisis de la clasificación por segmentos.



Fig 6.5: AHI automático frente a AHI manual en función del tipo de características (HRV, SpO2, HRV y SpO2), y del tipo de umbral seleccionado para la clasificación minuto a minuto en los pacientes de test (T3). Los diferentes colores representan los pacientes de control (verde), los desaturadores (rojo) y los no desaturadores (azul).

Centrándonos entonces en los umbrales 2 y 3, en los que se ven resultados similares, se puede observar que cuando solo disponemos de características HRV, el límite se debería definir para un AHI de 15. En ese caso, 4 sujetos sanos (de 19) y 3 patológicos (de 28, 17 desaturadores y 11 no desaturadores) serían mal clasificados. De los 3 patológicos, 2 serían desaturadores y 1, no desaturador. Sin embargo, cuando

disponemos solo de las características oximétricas, se obtiene una alta especificidad en la clasificación de pacientes de control, y una alta sensibilidad en la detección de pacientes desaturadores, de tal forma que, independientemente del límite que se defina para el AHI (5, 10 o 15), todos estos sujetos (control y pacientes desaturadores) serían bien clasificados. Sin embargo, de los 11 pacientes no desaturadores, y en función del límite establecido para el AHI, se clasificarían de forma errónea: 3 para AHI = 5, 5 para AHI = 10, y 7 para AHI = 15. Por último, cuando se fusionan características HRV y SpO2, se puede observar que se mejora la sensibilidad en la clasificación de pacientes no desaturadores, y se empeora discretamente la especificidad. Fijando en este caso el límite para el AHI en 5, y considerando el umbral 3, casi todos los sujetos evaluados serían bien clasificados, pero 3 sujetos (2 de control y 1 no desaturador) estarían prácticamente en el límite.

6.4. Discusión

En el estudio expuesto en este capítulo se ha realizado un novedoso análisis centrado en la evaluación de un sistema de detección, tanto de eventos respiratorios como de pacientes con OSAS, centrado especialmente en la repercusión que tiene la presencia de pacientes no desaturadores sobre las prestaciones del sistema. Para tal fin, se han combinado por primera vez en esta tesis las características extraídas de la HRV y de la SpO2. En concreto, se pretendía cuantificar la mejora que supone para el sistema la combinación de la información extraída de señales de distinta naturaleza, principalmente en los pacientes no desaturadores. Para la HRV se han considerado las características incluidas en los capítulos 4 y 5 [127-128], mientras que para la SpO2 se definieron variables temporales (varianza de un minuto y cinco minutos) y espectrales (banco de filtros) [113].

Las principales contribuciones de este trabajo se centran en tres aspectos bien diferenciados. En primer lugar, se evalúa por primera vez en el estado del arte las repercusiones que se producen en un sistema automático de detección de apneas cuando entre los sujetos evaluados se encuentran pacientes que no muestran claros patrones de desaturación durante las apneas. Resulta especialmente importante, dado que, en la actualidad, no hay ningún sistema alternativo a la polisomnografía aceptado de forma general por la comunidad médica que sea sencillo, automático y que requiera un menor número de señales. Esto se debe, entre otras cosas, a que los estudios que se han realizado se han centrado en su mayoría en pacientes sin patologías asociadas al OSAS. Además, tampoco se ha hecho un análisis diferenciado de aquellos pacientes que no presentan el patrón desaturador más habitual en el OSAS. Solo un reducido grupo de estudios ha evaluado la presencia del OSAS en pacientes que padecían, además, COPD [10, 230-231]. En el más reciente, realizado por Andrés-Blanco et al. [10], el objetivo era evaluar la influencia de padecer COPD en las prestaciones de un sistema automático de detección del OSAS basado en la señal oximétrica, aplicado en el domicilio del paciente.

Para ello compararon los resultados obtenidos mediante polisomnografía en un entorno hospitalario, con los alcanzados en los respectivos domicilios. El estudio se realizó de forma diferenciada con pacientes que presentaban OSAS y COPD, y con otros que solo padecían OSAS. En relación con esta patología es necesario destacar que, dentro de las recomendaciones de la AASM [130], no se recomienda en principio el análisis con sistemas portables en pacientes con COPD.

Por otro lado, resulta importante destacar que el trabajo propuesto no solo realiza la clasificación global de los pacientes, que es lo que se plantea en muchos trabajos de la literatura [78, 80, 82-83, 86, 88-89, 95, 99, 103, 148], sino que, además, aporta información sobre la localización temporal de los eventos apneicos, lo cual permite el uso del sistema en el contexto del tratamiento del OSAS [106].

Por último, la detección de las características más representativas del sistema subyacente en diferentes circunstancias, en concreto, cuando solo se introducen características HRV o SpO2, y cuando se combinan, nos permite profundizar en la caracterización del sistema fisiológico asociado a la patología.

Al igual que en los capítulos anteriores, se podrá observar que, si bien en la mayoría de los casos las conclusiones alcanzadas son similares para las dos bases de datos, existen ciertas disparidades que consideramos consecuencia de las diferencias en el etiquetado que se realiza en los diferentes laboratorios del sueño.

6.4.1. Evaluación de las señales HRV y SpO2 en la detección de apneas y en el diagnóstico del OSAS

En la sección de resultados se dividió el análisis en función del tipo de clasificación a realizar: clasificación por segmentos (minuto apneico/minuto no apneico) y clasificación por pacientes (paciente de control/paciente desaturador/paciente no desaturador). Este apartado tiene como objetivo unificar las conclusiones alcanzadas en cada uno de ellos de forma individual, con el propósito de definir el sistema propuesto.

Tras el análisis de la tabla 6.2 (resultados de clasificación minuto a minuto en pacientes desaturadores en HuGCDN2014-OXI), se había considerado que el uso de las características SpO2 constituían la mejor opción al alcanzar elevadas tasas de acierto y sensibilidades con el menor número de variables (15). Sin embargo, dado que los sujetos bajo análisis pueden ser tanto desaturadores como no desaturadores, las sensibilidades observadas en la tabla 6.3 (resultados de clasificación minuto a minuto en pacientes no desaturadores en HuGCDN2014-OXI) desaconsejarían el uso de las características SpO2 de forma exclusiva. Por todo ello, se propone la combinación de características HRV y SpO2 como la mejor opción, que produciría una mejora notable de la sensibilidad en los pacientes no desaturadores. Por su parte, los pacientes desaturadores no se verían afectados, ya que como se indicó anteriormente, las tasas de error y las sensibilidades en SpO2 y en HRV+SpO2 son muy similares. No obstante, esta decisión perjudicaría en

cierta medida a los pacientes no desaturadores, dado que con las características HRV se alcanzan en este tipo de pacientes mejores sensibilidades. Sin embargo, hay que tener en cuenta que lo más habitual en los sujetos bajo estudio es que presenten desaturaciones en los episodios apneicos.

Por otro lado, si el sistema a diseñar solo pudiera incluir una señal, la que nos daría un mayor equilibrio en las sensibilidades, tanto en pacientes desaturadores como no desaturadores, sería la señal electrocardiográfica, aunque, a cambio, obtendríamos una tasa de reconocimieto más pobre. Si solo se utilizara la señal oximétrica, la sensibilidad sería demasiado pequeña en los pacientes no desaturadores. En lo que se refiere al umbral óptimo, se considera que con el 3 se obtienen, en general, los mejores resultados, si bien con el umbral 2, los valores alcanzados son muy similares.

En la clasificación por pacientes se llegó a la misma conclusión con respecto a los umbrales, siendo los definidos como 2 (punto de la curva ROC para el cual se maximiza la suma de sensibilidad y especificidad) y 3 (punto de la curva ROC con la menor distancia al vértice superior izquierdo) los más adecuados, con resultados comparables. En el caso de poder disponer exclusivamente de una señal, se optaría por la señal HRV, y se establecería el límite para el AHI en 15, potenciando así el equilibrio entre sensibilidad y especificidad (ver figura 6.5). Si solo se empleara la SpO2, los valores de sensibilidad resultarían excesivamente bajos en los pacientes no desaturadores. Sin embargo, es importante destacar que, siempre que el sistema incluye características extraídas de la SpO2 (SpO2 y HRV+SpO2), se alcanzan altos valores de especificidad (ver figura 6.5). Esta elevada especificidad ya había sido referida por otros autores al evaluar los resultados alcanzados por los índices oximétricos clásicos (ODIs y CTs), con los que se obtiene alta especificidad, pero baja sensibilidad [85]. Por otro lado, si fuera posible la inclusión de dos señales, se recomendaría la combinación de las señales HRV y SpO2, con un límite para el AHI de 5. En estas condiciones se obtendrían los mejores resultados, con una tasa de clasificación por pacientes cercana al 100%, independientemente del tipo de sujeto considerado (control, desaturador y no desaturador) y, sobre todo, se mejoraría la sensibilidad en la clasificación de pacientes no desaturadores.

En la literatura se pueden encontrar trabajos de autores que han evaluado las prestaciones de la señal ECG frente a la señal SpO2 [112], y otros que han analizado los beneficios aportados por la combinación de las señales ECG y SpO2 [8]. Sin embargo, en ninguno de los casos se consideró de forma diferenciada a los pacientes no desaturadores. Xie y Minn [112] concluyeron que las características SpO2 alcanzaban mejores resultados que los obtenidos con las características ECG en lo que se refiere a su capacidad diagnóstica. A partir de nuestros resultados (ver figura 6.5) podemos sugerir que esta afirmación es completamente válida para todos aquellos pacientes que presentan un patrón desaturador claro durante las apneas, pero no es aplicable al caso de los pacientes no desaturadores. Con respecto a la combinación de características HRV

y SpO2, estos mismos autores destacaron la utilidad de la información contenida en la HRV para complementar la información oximétrica en el diagnóstico del OSAS. Hang et al. [105], aunque se centraron en el estudio de la señal oximétrica, concluyeron que la inclusión de características HRV podría mejorar las prestaciones del sistema de diagnóstico.

Dado los recientes avances tecnológicos que se han producido en el ámbito de los sistemas *wearable* y portables, se dispone en la actualidad de pulsioxímetros y monitores ECG que soportan comunicaciones Bluetooth [14-17], lo cual nos permite la transmisión en tiempo real de los datos a un ordenador, *smartphone* o *tablet*, para realizar el análisis. Esto nos lleva a considerar que un sistema que incluya ambas señales puede ser implementado de forma sencilla y cómoda para el paciente, que se sometería a la prueba diagnóstica en su domicilio con un sistema completamente inalámbrico. En el estado del arte se pueden encontrar algunos ejemplos de sistemas de registro de señales fisiológicas que envían la información a un *smartphone*, lo que pone de manifiesto la viabilidad del sistema planteado [232].

6.4.2. Características seleccionadas

En lo que se refiere a las características seleccionadas cuando solo se incluyen variables extraídas de la HRV, se puede observar que, en su mayoría, las que se seleccionan en Physionet también son seleccionadas en HuGCDN2014-OXI. En cuanto a las características elegidas en cada caso, sucede que, al igual que ya se vio en el capítulo 4 [127], la combinación de características de diferente naturaleza, en este caso cepstral, espectral y no lineal (RQA y DFA), ofrece las mejores prestaciones, ya que proveen información complementaria sobre los fenómenos que se producen durante los eventos apneicos. Estos resultados sugieren que, además de la información cepstral y frecuencial, las correlaciones a corto plazo y las recurrencias que tienen lugar en la señal juegan un importante papel en el proceso de clasificación. En concreto, se puede observar que, tal como sucedía en el capítulo 4 [127], el primer coeficiente cepstrum y la variable α_1 (DFA) son seleccionados en ambas bases de datos. Por el contrario, al incluir las medidas RQA, la información espectral de la HRV pierde relevancia. Con respecto a las medidas RQA, la selección realizada da especial importancia a la información sobre los tiempos de recurrencia (T2) y sobre el grado de agrupamiento local (Trans y Clust). En la figura 5.5 (B y D) también se puede observar que este tipo de variables eran seleccionadas cuando se aplicaba exclusivamente RQA al análisis de la señal HRV. En el caso concreto de la HuGCDN2014-OXI, las medidas RQA mostradas en la tabla 6.6 coinciden en gran medida con las contenidas en la figura 5.5D.

Cuando se extraen las características exclusivamente de la señal SpO2, las variables seleccionadas (ver tablas 6.5 y 6.6) contienen siempre, independientemente de la base de datos, la varianza de 1 minuto y de 5 minutos en posiciones relevantes del ranking. Además, se incluyen un elevado número de características correspondientes a las salidas

de los bancos de filtros. Estos resultados difieren en cierta medida de los obtenidos por Ravelo et al. [113], ya que, en su caso, no se seleccionaba la varianza de 5 minutos. Se pueden encontrar en la literatura diferentes trabajos en los que, al igual que en nuestro análisis, se muestran los buenos resultados que se obtienen con el uso de un análisis estadístico temporal básico, que tiene, además, un coste computacional muy reducido [91-92, 96, 98, 147]. Por su lado, el análisis frecuencial de las características oximétricas también ha sido introducido en diferentes sistemas con buenos resultados [73, 83, 96, 98].

Por último, si se combinan todas las características extraídas de la HRV y de la SpO2, destacan en la selección las variables provenientes de la SpO2. Al igual que antes, se incluyen las dos varianzas (1 minuto y 5 minuto), lo cual también se puede observar en el trabajo de Ravelo et al. [113]. En lo que se refiere a las características de la HRV, desaparecen los coeficientes cepstrum, casi todas las variables relacionadas con su contenido espectral, y la variable α_1 (DFA) solo se mantiene en la base de datos HuGCDN2014-OXI. Sin embargo, casi todas las variables RQA que se habían seleccionado cuando se trabajaba solo con la HRV, se incluyen. Estos resultados sugieren que, una vez se incluye la señal oximétrica, la información relativa a las recurrencias presentes en la HRV, contenidas en las medidas RQA, juegan un papel muy importante en el proceso de clasificación, al contrario que la información espectral y cepstral de la HRV. En concreto, se consideran relevantes variables vinculadas con las estructuras diagonales de los RPs (DET), con las estructuras verticales (LAM y TT), con los tiempos de recurrencia (RT, T2, RTmax y ENTW), y con el grado de agrupamiento local (Clust y Trans). Estas características coinciden en gran medida con las obtenidas en el capítulo 5 para el método FAN: Clust, LAM, RTmax, T1 y DET.

La selección de características obtenida al combinar las señales HRV y SpO2 muestra la especial relevancia de las variables oximétricas frente a las extraídas de la HRV, lo cual concuerda con las conclusiones alcanzadas por otros autores [112-113]. Esto se debe fundamentalmente a que la SpO2 está directamente relacionada con la cantidad de oxígeno que entra en los pulmones durante la inhalación. Por esta razón, un evento apneico tendrá como consecuencia, en la mayoría de los casos, una variación de la saturación de oxígeno debida a la interrupción del flujo de aire. Sin embargo, la HRV, obtenida de la señal ECG, refleja, no solo los fenómenos asociados al OSAS, sino que puede manifestar muchos otros trastornos que se estén produciendo simultáneamente. No obstante, y debido a los argumentos expuestos anteriormente, es importante resaltar la importancia de la presencia de variables HRV, sobre todo en los pacientes no desaturadores.

6.4.3. Desaturación en presencia de apneas

En la detección automática de episodios apneicos, principalmente cuando están basados en la señal SpO2, existen diversas razones que pueden producir una marcada

diferencia entre el AHI y el ODI, que es lo que sucede en los pacientes que hemos definido como no desaturadores. Entre ellas cabe destacar las siguientes: 1) Limitaciones propias de los pulsioxímetros [99], cuya precisión se puede ver condicionada por diversos factores, como la pigmentación de la piel, el flujo sanguíneo en la zona de evaluación, valores de SpO2 por debajo del 80%, artefactos o desconexiones debidos al movimiento del paciente, etc. Todo ello resulta especialmente importante en los pacientes que padecen OSAS, cuya perfusión sanguínea periférica se encuentra con frecuencia reducida. 2) Presencia de hipopneas, que suponen un decremento en el flujo aéreo, y son consideradas para el cálculo del AHI, pero que no están necesariamente acompañadas de desaturaciones pronunciadas. En ese sentido, es necesario destacar que en ninguna de las dos bases de datos con las que se trabaja se distingue entre apneas e hipopneas. 3) Apneas de corta duración que no llegan a producir desaturaciones. 4) Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea, en el que el paciente no presenta apneas ni desaturaciones, pero sí microdespertares repetidos como consecuencia de un aumento progresivo de la presión intrapleural, incremento del trabajo respiratorio y somnolencia diurna. Esta patología se consideraba en el pasado independiente de las apneas del sueño, pero dentro de las últimas recomendaciones de la AASM, se sugiere la inclusión de estos eventos dentro de este tipo de patologías [75, 152]. 5) Desplazamientos en la curva de disociación de la hemoglobina (ver sección 2.3), que se pueden producir en función de la cantidad de dióxido de carbono (CO₂), de la temperatura, del pH y del 2-3 difosfoglicerato (2-3 Diphosphoglycerate (2-3 DPG)), entre otros. Debido a la repetición de eventos apneicos normalmente se producen hipoxias (valores de SpO2 inferiores al 90%) e hipercapnias (elevación anormal en la concentración de CO₂ en la sangre arterial) de forma recurrente. El pH disminuye al aumentar la concentración del CO₂. Además, el aumento del 2-3 DPG se produce en situaciones de hipoxia, de tal forma que este se coloca dentro de la hemoglobina, haciendo así a la hemoglobina menos afín al oxígeno. Asimismo, resulta importante destacar que la medida en que estos factores afectan al desplazamiento de la curva son específicos de cada persona, lo que explicaría las diferentes respuestas que se pueden observar en los pacientes frente a obstrucciones de las vías aéreas de la misma duración. Todas estas circunstancias contribuyen a que se produzca un desplazamiento hacia la derecha de la curva, indicando que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno ha disminuido, y favoreciendo, por tanto, la liberación del mismo en los tejidos.

Asimismo, es importante destacar que existen cambios en la estructura y cantidad de hemoglobina en sangre que pueden producir lecturas de valores oximétricos especialmente altos (como en presencia de metahemoglobinemia o carboxihemoglobinemia) o bajos (como en presencia de anemia) que no están relacionados con alteraciones respiratorias [75]. Otro factor a tener en cuenta es la obesidad, ya que se ha podido observar que los datos oximétricos en este tipo de pacientes no aportan datos fiables para el diagnóstico del OSAS [75, 233].

Por último, existe también una circunstancia a tener en cuenta, relacionada con los quimiorreceptores y los barorreceptores en los pacientes que padecen OSAS. Carlson et al. [225] constataron que los pacientes que padecen OSAS muestran una atenuación o inhibición del reflejo barorreceptor arterial por estimulación de los quimiorreceptores. Por su lado, Narkiewicz et al. [234] estudiaron la sensibilidad de los quimiorreceptores, y establecieron que la sensibilidad de los mismos está elevada en los pacientes que padecen OSAS. Dado que la desaturación, acompañada por una hipercapnia, estimula la ventilación por el efecto de los quimiorreceptores, los incrementos rápidos en la ventilación producen resaturación y una disminución de la duración de apneas e hipopneas.

Todos estos factores refuerzan la importancia de no basar el diagnóstico del OSAS exclusivamente en la señal SpO2.

6.4.4. Limitaciones del método propuesto

Debemos considerar ciertas limitaciones que podrían influir en los resultados obtenidos. En gran medida, las limitaciones del trabajo propuesto están relacionadas con las bases de datos. En Physionet, solo ocho pacientes fueron evaluados, ya que eran los únicos que disponían de las dos señales involucradas en este análisis, ECG y SpO2. Lo que pretendíamos con su inclusión era poder comparar nuestros resultados con otros trabajos que hubieran utilizado los mismos pacientes. Sin embargo, las conclusiones que se pueden obtener a partir de una base de datos tan reducida son muy limitadas. En cualquier caso, es necesario tener en cuenta que, al ser nuestro principal objetivo la evaluación del sistema en presencia de pacientes no desaturadores, las conclusiones más importantes fueron obtenidas a partir de la base de datos HuGCDN2014-OXI, cuya principal limitación, como ya se comentó en el capítulo 4, se debe a que solo considera sujetos de control y pacientes con OSAS severa. Es importante destacar que en ninguna de las dos bases de datos se incluyen sujetos con enfermedades concomitantes significativas, como enfermedades cardiorespiratorias. Serían necesarios estudios adicionales con este tipo de pacientes, que dieran a nuestras conclusiones un carácter más generalizable. Todas estas circunstancias son especialmente relevantes si se tiene en cuenta que la HRV en el contexto de una apnea puede estar condicionada por la integridad de los estímulos simpático y parasimpático, de tal forma que, patologías asociadas, como la diabetes mellitus o una insuficiencia cardiaca crónica, podrían causar una respuesta limitada del sistema autónomo y, por tanto, una disminución de la HRV [235-237]. Además, también existen diferentes estudios en los que se sugiere que existe una dependencia con la edad de la actividad del SNA, que podría derivar en una disminución de la HRV en sujetos sanos [235, 238-240]. Esto último llevó a Zamarrón et al. a pensar que la combinación de las señales HRV y SpO2 era especialmente importante en pacientes de avanzada edad. Por otro lado, Gutiérrez-Tobal et al. [58], como se comentó en el capítulo 4, estudiaron la relación entre HRV y género en presencia de apnea del sueño. En general, las conclusiones alcanzadas con los estudios referidos podrían sugerir que la evaluación de los sistemas de diagnóstico del OSAS debería hacerse de forma diferenciada en función de las patologías, de la edad y del sexo de los sujetos bajo estudio.

Por otro lado, es necesario tener en cuenta que, en los artículos donde se estudia la detección del OSAS o eventos apneicos a partir de la HRV, muchos trabajan con bases de datos públicas. Sin embargo, cuando se incluye la oximetría, casi todos están basados en bases de datos propias, lo que dificulta la comparación entre los diferentes sistemas. En nuestra opinión, habría que hacer más esfuerzos para crear una base de datos que sustituya la ampliamente usada Physionet, que incluya las señales ECG y SpO2, y en la que se considere un número de sujetos lo suficientemente elevado, como para permitir el estudio de grupos de especial interés. En ese sentido sería conveniente que incluyera un mayor rango de edades y un mayor número de mujeres para posibilitar un estudio diferenciado por sexos, que contemplara sujetos de diferentes razas, y que considerara la inclusión de pacientes con diferentes enfermedades que puedan afectar al diagnóstico del OSAS, especialmente enfermedades pulmonares y cardiacas. Esto permitiría, además, la comparación de los resultados obtenidos con diferentes sistemas. De esta forma, se podrían alcanzar soluciones ampliamente contrastadas que contribuyeran a la creación de un sistema automático universal que fuera aceptado por la comunidad médica.

Por último, es necesario tener en cuenta que nuestra propuesta pretende ser aplicada en un sistema portable o *wearable*. Sin embargo, el análisis se ha realizado a partir de señales que han sido recopiladas en un entorno hospitalario controlado. Por esta razón, sería necesario evaluar sus prestaciones en un entorno no supervisado, al objeto de validar las conclusiones obtenidas.

6.4.5. Comparación con trabajos previos

Como ya se expuso en la sección 1.2, en el estado del arte se pueden encontrar un gran número de estudios en los que se introduce la señal oximétrica o se combinan las señales HRV y SpO2 para el diagnóstico del OSAS. El problema que se presenta a la hora de comparar los resultados obtenidos en el sistema propuesto con los alcanzados en estudios anteriores es que, en la mayoría de los casos, se hace uso de bases de datos propias con características muy diversas: proporción de sujetos de control frente a pacientes en los diferentes grados del OSAS, enfermedades concomitantes, características desaturadoras, edad y atributos físicos de los sujetos bajo estudio, etc. Estos aspectos tienen especial relevancia, ya que la obesidad o la presencia de COPD pueden incrementar el número de falsos positivos [81].

No obstante, sí se puede llegar a conclusiones generales en función del tipo de características utilizadas en cada caso. Los índices oximétricos clásicos (índice Δ , ODIs y

CTs) presentan una serie de limitaciones que han sido expuestas en estudios anteriores [78, 98]. Entre ellas destaca que solo permite el análisis offline de los registros, dando como resultado la clasificación global del sujeto como patológico o no patológico, lo que hace imposible el análisis en tiempo real de los eventos apneicos. Por otro lado, los valores de sensibilidad y especificidad alcanzados varían mucho entre los diferentes estudios (sensibilidades entre 30% y 98%, y especificidades, entre 41% y 100% [89]), y la correlación entre el AHI y los índices oximétricos es baja [84]. Además, los resultados son, en general, peores que los obtenidos cuando se introducen características de otra naturaleza: estadísticos temporales y frecuenciales, análisis espectral y análisis no lineal [9, 92, 95, 98]. Al objeto de realizar una comparación significativa, nos centramos en los estudios que han empleado Physionet y, en particular, los que solo han incluido los ocho pacientes que disponen de ambas señales (ECG y SpO2). Los resultados que se muestran en la tabla 6.9 pertenecen a la clasificación por segmentos, debido a que el pequeño número de pacientes no permite, en general, un análisis adecuado de clasificación por pacientes. Lee et al. [79] introducen la transformada wavelet. Los valores que se muestran en la primera fila (Acc: 96.55%; Sens: 95.74%; Espe: 97.02%) se obtuvieron definiendo un umbral para los coeficientes wavelet propio de cada paciente. Sin embargo, es una técnica inviable en la práctica clínica. Por tanto, los valores de referencia para este estudio serían los que se muestran en la segunda fila (Acc: 82.70%; Sens: 78.99%; Espe: 84.82%), obtenidos con un umbral global. Burgos et al. Burgos et al. emplearon una versión modificada de los índices oximétricos clásicos para adaptarlos a un estudio por segmentos. Los dos autores referidos hasta ahora solo hicieron uso de la señal SpO2. Sin embargo, Shi et al. [111] realizó un estudio comparativo dependiente del tipo de la señal utilizada, extrayendo características temporales y frecuenciales de sendas señales. Xie et al. combinaron las características obtenidas de ambas señales y añadieron, a las variables utilizadas en el trabajo de Burgos et al., algunas características no lineales.

Método	Año	Señales	AUC	Acc(%)	Sens(%)	Espe(%)
Automated detection of obstructive apnea and hypopnea events from oxygen saturation signal [79]	2004	SpO2	-	96.55 82.70	95.74 78.99	97.02 84.82
Real-time detection of apneas on a PDA [93]	2010	SpO2	0.985	93.03	92.35	93.52
A virtual sleep laboratory [111]	2011	SpO2 ECG	-	94 89.97	94 87.69	94 91.18
An Improved Approach for Real-time Detection of Sleep Apnea [94]	2011	SpO2 y ECG		94.99	94.03	95.81
Nuestra propuesta	2018	SpO2 ECG SpO2+ECG	0.986 0.983 0.990	95.76 92.71 96.19	95.37 92.38 95.74	94.51 93.30 95.25

 Tabla 6.9. Comparación de los resultados de clasificación por segmento en la base de datos

 Physionet.

Comparando los resultados obtenidos en el estudio expuesto en este capítulo para la base de datos Physionet con los alcanzados en otros trabajos de la literatura, podemos concluir que, tanto para los casos en los que se usan las señales HRV y SpO2 de forma individual como conjunta, nuestra propuesta presenta valores superiores. Solo en la especificidad obtenida utilizando SpO2 y ECG, nuestro valor es ligeramente menor al alcanzado por Xie et al.

Con respecto a la base de datos HuGCDN2014-OXI, si bien no se trata exactamente de la misma base de datos utilizada por Ravelo-García et al. en su estudio [113], sí fueron recopiladas en el mismo laboratorio del sueño. Por esa razón, consideramos oportuno comparar los resultados obtenidos en sendos análisis. Como se puede observar en la tabla 6.10, los valores de AUC y tasas de acierto son en nuestra propuesta siempre mejores. Solo hay una excepción, el valor de la tasa de acierto obtenida a partir de la señal ECG, donde la tasa de acierto se decrementa del 79.4 al 77.22%. Sin embargo, los resultados más destacables se producen en la sensibilidad y la especificidad. En nuestra propuesta, las sensibilidades alcanzadas son notablemente mejores, sobre todo en el caso de la señal ECG, que pasa del 42.4 al 78.13%. A cambio se obtienen menores especificidades, siendo todas superiores al 76.90%. Teniendo en cuenta que se trata de un sistema médico de diagnóstico, entendemos que el incremento de la sensibilidad resulta especialmente relevante. Asimismo, también consideramos importante el hecho de que, en nuestro caso, los datos que se muestran contemplan la inclusión de una proporción de pacientes no desaturadores elevada, lo cual complica aún más la clasificación de segmentos.

Método	Año	Señales	AUC	Acc(%)	Sens(%)	Espe(%)
Oxygen Saturation and RR Intervals Feature Selection for Sleep Apnea Detection [113]	2015	SpO2 ECG SpO2+ECG	0.898 0.809 0.919	86.5 79.4 86.9	75.6 42.4 73.4	91 94.3 92.3
Nuestra propuesta	2018	SpO2 ECG SpO2+ECG	0.926 0.854 0.934	86.78 77.22 87.32	81.68 78.13 83.81	88.56 76.90 88.55

Tabla 6.10.Comparación de los resultados de clasificación por segmento obtenidos en dos
bases de datos realizadas en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr.
Negrín.

Por todo lo anterior, entendemos que se han obtenido buenos resultados. No obstante, contemplamos la posibilidad de ampliar el estudio incrementando el número de características, en concreto añadiendo nuevas características no lineales en ambas señales que nos permitan obtener información adicional complementaria. Asimismo, consideramos recomendable evaluar otras técnicas de clasificación y de selección de características al objeto de evaluar las características más representativas del proceso fisiológico asociado.

CAPÍTULO 7:

Conclusiones y líneas futuras

Por último, en este capítulo se exponen las principales conclusiones del trabajo realizado, y las posibles líneas futuras que se podrían desarrollar.

7.1. Conclusiones

Tal como se planteó en el primer capítulo, los objetivos de esta tesis estaban centrados en la mejora de la caracterización de los procesos fisiológicos asociados al OSAS, y en la simplificación de los métodos diagnósticos empleados para esta enfermedad. A continuación, se revisan las conclusiones alcanzadas con los trabajos expuestos en los capítulos 4, 5 y 6 en relación con los citados objetivos.

7.1.1. Detección de la apnea del sueño mediante análisis espectral, cepstral y no lineal de la HRV

Se presentó una metodología para la detección automática del OSAS a partir de la señal ECG de una sola derivación. Con solo 3 características, extraídas de la serie RR, fuimos capaces de conseguir prestaciones comparables o mejores que las expuestas en otros trabajos de la literatura que presentaban algoritmos completamente automáticos en el contexto del OSAS. De este modo, fue posible caracterizar el proceso subyacente desde el punto de vista de la frecuencia cardiaca combinando un número muy pequeño de características que tenían su origen en diferentes dominios. En particular, los

resultados sugieren que los dos primeros filtros del banco de filtros, el primer CC y el primer coeficiente DFA son especialmente interesantes cuando se trata de extraer información relevante que permita detectar episodios apneicos. Además, de acuerdo con los clasificadores utilizados, el sistema propuesto muestra un buen equilibrio entre prestaciones y complejidad, que lo hacen especialmente interesante para su implementación *hardware*.

En lo que se refiere a las prestaciones, en Physionet se alcanzó una tasa de acierto de 84.76% para la clasificación por segmentos, y 96.67 para la clasificación por pacientes. En el caso de HuGCDN2014-OXI, los resultados fueron 81.96% y 87.18%, respectivamente. En función de las tasas de acierto obtenidas en los experimentos, se puede afirmar que estos se encuentran dentro del intervalo de confianza de acuerdo entre expertos cuando el análisis se realiza de forma manual (85%). El hecho de que los resultados obtenidos en los experimentos fueran muy similares en dos bases de datos diferentes, respalda la idea de que las conclusiones alcanzadas son potencialmente generalizables, y que no estarían limitadas por la variabilidad entre bases de datos, algo que consideramos una contribución en comparación con otros trabajos del estado del arte. Por lo tanto, los resultados indican que el uso de señales ECG de una sola derivación pueden alcanzar buenas prestaciones en la detección de la apnea del sueño, y alientan el desarrollo de dispositivos de *screening* del OSAS automáticos, para su utilización en domicilio.

7.1.2. Detección de la apnea del sueño mediante análisis de cuantificación de recurrencias en la HRV

Este trabajo presenta una metodología para la detección automática de eventos apneicos a partir de la señal ECG de una sola derivación, como en el caso anterior. El análisis, basado en la dinámica no lineal del sistema cardiorespiratorio, perseguía dos objetivos bien diferenciados. Por un lado, se buscaban valores de referencia para los diferentes parámetros implicados en RQA (dimensión, retardo y distancia umbral) para los casos en los que esta técnica es aplicada a la HRV en el estudio de la apnea del sueño, dado que hasta el momento no existe acuerdo sobre los valores óptimos que se deben utilizar en este contexto. Este objetivo resulta especialmente importante por la gran dependencia existente entre las prestaciones del sistema y los parámetros de configuración. Por esta razón, se introdujeron dos bases de datos al objeto de darle a los resultados un carácter más generalizable. En este sentido, concluimos, después de un análisis computacionalmente muy intensivo, que trabajar con dimensiones entre 7 y 8, retardos entre 4 y 5, de forma conjunta con el método FAN con un 5% de vecinos, permite alcanzar los mejores resultados.

En segundo lugar, combinamos las medidas RQA más comúnmente usadas con otras variables RQA que, hasta donde llega nuestro conocimiento, no habían sido utilizadas con anterioridad por otros autores para discriminar entre minutos apneicos y no

apneicos. A este respecto, concluimos que las nuevas características introducidas, en especial el coeficiente de *clustering* (Clust), la entropía de las líneas verticales blancas (ENTW), y el tiempo de recurrencia máximo (RTmax), contenían información valiosa para detectar la presencia o ausencia de pausas respiratorias durante el sueño. Por esta razón, estas variables pueden ser consideradas especialmente interesantes para caracterizar el proceso fisiológico subyacente en el OSAS.

En lo que se refiere a los resultados, el sistema propuesto, usando un conjunto relativamente pequeño de características, supera a otros métodos presentados en la literatura más reciente relativa a algoritmos completamente automáticos para la detección de apneas. En concreto, los mejores resultados en Physionet fueron AUC=0.93 y tasa de acierto 86.33%, y en HuGCDN2014-OXI, AUC=0.86 y tasa de acierto 84.18%.

En resumen, se ha propuesto un método con buenas prestaciones para la detección de eventos apneicos que, además, nos permite mejorar nuestros conocimientos sobre los procesos fisiológicos asociados a la apnea del sueño desde el punto de vista de la frecuencia cardiaca. Asimismo, al igual que en el trabajo anterior, el hecho de usar únicamente la señal ECG de una sola derivación, y clasificadores con una buena relación prestaciones/complejidad, propicia el desarrollo de sistemas portables para la detección del OSAS.

7.1.3. Análisis de la detección de la apnea del sueño mediante características extraídas de la HRV y de la oximetría en pacientes no desaturadores

Hasta donde llega nuestro conocimiento, este estudio es el primero que se realiza en el contexto del OSAS enfocado al análisis cuantitativo de resultados obtenidos cuando los pacientes bajo estudio no presentan un claro patrón desaturador durante los eventos apneicos. Para ello se evaluó el efecto de utilizar características extraídas de las señales HRV y SpO2 de forma individual, y de forma conjunta.

Concluimos que la mejor opción, tanto para la detección de eventos apneicos como para el diagnóstico global de pacientes, es la combinación de ambas señales, especialmente cuando entre los sujetos bajo estudio se encuentran pacientes con un patrón no desaturador. En ese caso, para Physionet se obtuvo una tasa de acierto de 96.19%, sensibilidad de 95.74% y especificidad de 95.25% (AUC: 0.99) y en HuGCDN2014-OXI, 87.32%, 83.81% y 88.55% (AUC: 0.934), respectivamente. El límite para el AHI se establecería en este caso en 5. Sin embargo, si solo se pudiera optar por una señal, se sugiere el uso de la HRV, dado que, de lo contrario, la sensibilidad para los pacientes no desaturadores sería muy baja. En esta opción se alcanzaron los siguientes resultados, en Physionet: tasa de acierto de 92.71%, sensibilidad de 92.38% y especificidad de 93.3% (AUC: 0.983), y en HuGCDN2014-OXI, 77.22%, 78.13% y 76.9% (AUC: 0.854), respectivamente. Para este caso se sugiere 15 como límite para el AHI.

En lo que se refiere a las características, se pueden distinguir dos casos. Si se incluyen las señales HRV y SpO2, los resultados sugieren la inclusión de las varianzas, tanto de un minuto como de cinco minutos, y de las variables relativas a la información espectral, de la señal SpO2, y las medidas RQA y la variable α_1 (DFA), de la HRV. Sin embargo, en caso de utilizar únicamente la señal HRV, sería conveniente añadir a las anteriores los coeficientes cepstrum y la información espectral.

En resumen, podemos concluir que el sistema que se propone ofrece buenas prestaciones para el diagnóstico del OSAS, en especial cuando se hace uso de las dos señales, HRV y SpO2. Dado los grandes avances tecnológicos que se han producido en los últimos tiempos en los sistemas portables y *wearable*, ambas señales se podrían registrar de forma inalámbrica en el domicilio del paciente, lo cual evitaría los problemas asociados a la polisomnografía. Además, la detección en tiempo real de eventos apneicos permitiría la mejora en el tratamiento, ya que, ante la presencia de un episodio de apnea, se podrían adoptar medidas conducentes al restablecimiento de una respiración normal. Dadas las importantes consecuencias del OSAS para la salud del paciente a largo plazo, esto permitiría disminuir las tasas de mortalidad asociadas a esta patología.

7.2. Líneas futuras

A partir del trabajo desarrollado en esta tesis, se podrían distinguir, a grandes rasgos, dos líneas futuras bien diferenciadas. En primer lugar, se plantea la posibilidad de profundizar en las cuestiones planteadas en los materiales y metodologías empleadas. En concreto, los nuevos retos serían, entre otros, los siguientes:

- Tal como se comentó dentro de las limitaciones relativas a las bases de datos, Physionet puede ser considerada, hasta el momento, la base de datos más representativa en el contexto de la apnea del sueño. Sin embargo, presenta una serie de inconvenientes que impiden la realización de estudios más generales en los que se incluyan, entre otros, un mayor número de pacientes y de mujeres, o pacientes con diversas patologías cardiovasculares. En este sentido, crear una nueva base de datos que corrija las citadas limitaciones permitiría una validación clínica más completa de los estudios que se realizaran. Además, haría posible una comparación más significativa de las prestaciones obtenidas por cada uno de ellos.
- Consideramos, por otro lado, que, a pesar de todo el trabajo que se ha realizado para la mejora de la cuantificación de eventos apneicos, y de la clasificación global de pacientes, aún queda mucho trabajo por hacer en la caracterización del comportamiento de los diferentes sistemas implicados en las pausas respiratorias que se producen en el OSAS. En ese sentido, sería necesario investigar nuevas técnicas de extracción de características, tanto para la HRV como para la señal

SpO2, que nos condujeran finalmente a la definición de un modelo. En este sentido, resulta especialmente interesante la caracterización en pacientes que no presentan claras desaturaciones de oxígeno durante las apneas.

- Otra cuestión a tener en cuenta sería la introducción de métodos de clasificación más sofisticados con el fin de analizar si el incremento de la complejidad se traduce, efectivamente, en una mejora de las prestaciones de los sistemas planteados.
- Consideramos, asimismo, que sería conveniente la evaluación de nuevos algoritmos de selección de características, al objeto de comparar los resultados con los obtenidos a partir del sistema planteado en esta tesis.
- Por otro lado, se podría estudiar la correlación entre las medidas obtenidas y la calidad del sueño, detectando cuáles son las que aportan más información en este sentido.
- El objetivo último sería la implementación hardware de dispositivos de bajo coste para la detección de eventos respiratorios y diagnóstico del OSAS.

La otra línea de trabajo estaría orientada fundamentalmente a la mejora de la caracterización del sistema que subyace en la apnea del sueño. Durante la elaboración de la tesis pudimos comprobar como cada vez es mayor el número de autores que estudian temas relativos a la causalidad y al acoplamiento de los diferentes sistemas implicados en diversas patologías. En este sentido, consideramos que el estudio de estos aspectos dentro de la apnea del sueño podrían suponer un gran avance en la definición del modelo que citamos anteriormente.
REFERENCIAS

- [1] Cruz AA. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. World Health Organization. 2007.
- [2] Phillipson E. Sleep Apnea A Major Public Health Problem. New England Journal of Medicine. 1993; 328(17):1271-1273.
- [3] Redline S, Quan SF. Sleep Apnea: A Common Mechanism for the Deadly Triad— Cardiovascular Disease, Diabetes, and Cancer?. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012; 186(2):123-124.
- [4] Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, et al. Eight Hours of Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Patients with Prediabetes. A Randomized Controlled Trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015; 192(1):96-105.
- [5] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proceedings of the American Thoracic Society. 2008; 5(2):136-143.
- [6] Bonnett M, Carley D, Carskadon M. EEG arousal: scoring rules and examples: a preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American Sleep Disorders Association. Sleep. 1992; 15:173-84.
- [7] Verhulst S. First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing. Archives of Disease in Childhood. 2006; 91(3):233-237.
- [8] Heneghan C, Chua CP, Garvey JF, De Chazal P, Shouldice R, Boyle P, et al. A portable automated assessment tool for sleep apnea using a combined Holter-oximeter. Sleep. 2008; 31(10):1432-1439.
- [9] Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Crespo A, Arroyo CA, et al. Automated analysis of unattended portable oximetry by means of Bayesian neural networks to assist in the diagnosis of sleep apnea. Global Medical Engineering Physics Exchanges/Pan American Health Care Exchanges (GMEPE/PAHCE) 2016. IEEE; 2016. p. 1-4.
- [10] Andrés-Blanco AM, Álvarez D, Crespo A, Arroyo CA, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. PloS one. 2017; 12(11):e0188094.
- [11] Poupard L, Philippe C, Goldman MD, Sartène R, Mathieu M. Novel mathematical processing method of nocturnal oximetry for screening patients with suspected sleep apnoea syndrome. Sleep and Breathing. 2012; 16(2):419-425.
- [12] Ravelo-García AG, Navarro-Mesa JL, Casanova-Blancas U, Martin-Gonzalez S, Quintana-Morales P, Guerra-Moreno I, et al. Application of the permutation entropy over the

heart rate variability for the improvement of electrocardiogram-based sleep breathing pause detection. Entropy. 2015; 17(3):914-927.

- [13] Kirby RR, Taylor RW, Civetta JM. Handbook of critical care. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997.
- [14] Al-Mardini M, Aloul F, Sagahyroon A, Al-Husseini L. Classifying obstructive sleep apnea using smartphones. Journal of biomedical informatics. 2014; 52:251-259.
- [15] LaFleur S, Mahgoub I. A personal body area network as a pre-screening surrogate to the polysomnography. Proceedings of the 8th International Conference on Body Area Networks ICST (Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering). 2013. p. 233-236.
- [16] Alive Technologies [Internet]. Australia: Alive Technologies; [citado 20 dic 2017]. Disponible en: http://www.alivetec.com/alive-bluetooth-heart-activity-monitor/
- [17] Nonin [Internet]. Holanda: Nonin Medical; [citado 20 dic 2017]. Disponible en: http://www.nonin.com/OEMSolutions/Nonin 3230 Bluetooth SMART
- [18] Doukas C, Petsatodis T, Boukis C, Maglogiannis I. Automated sleep breath disorders detection utilizing patient sound analysis. Biomedical Signal Processing and Control. 2012; 7(3):256-264.
- [19] Alencar AM, da Silva DG, Oliveira CB, Vieira AP, Moriya HT, Lorenzi-Filho G. Dynamics of snoring sounds and its connection with obstructive sleep apnea. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. 2013; 392(1):271-277.
- [20] Almazaydeh L, Elleithy K, Faezipour M, Abushakra A. Apnea detection based on respiratory signal classification. Procedia Computer Science. 2013; 21:310-316.
- [21] Maali Y, Al-Jumaily A. Multi neural networks investigation based sleep apnea prediction. Procedia Computer Science. 2013; 24:97-102.
- [22] Benavides AM, Pozo RF, Toledano DT, Murillo JL, Gonzalo EL, Gómez LH. Analysis of voice features related to obstructive sleep apnoea and their application in diagnosis support. Computer Speech & Language. 2014; 28(2):434-452.
- [23] Solé-Casals J, Munteanu C, Martín OC, Barbé F, Queipo C, Amilibia J, Durán-Cantolla J. Detection of severe obstructive sleep apnea through voice analysis. Applied Soft Computing. 2014; 23:346-354.
- [24] Mietus JE, Peng CK, Ivanov PC, Goldberger AL. Detection of obstructive sleep apnea from cardiac interbeat interval time series. Computers in Cardiology 2000. IEEE; 2000. p. 753-756.
- [25] Shinar Z, Baharav A, Akselrod S. Obstructive sleep apnea detection based on electrocardiogram analysis. Computers in Cardiology 2000. IEEE; 2000. p. 757-760.
- [26] Drinnan M, Allen J, Langley P, Murray A. Detection of sleep apnoea from frequency analysis of heart rate variability. Computers in Cardiology 2000. IEEE; 2000. p. 259-262.
- [27] Schrader M, Zywietz C, Von Einem V, Widiger B, Joseph G. Detection of sleep apnea in single channel ECGs from the PhysioNet data base. Computers in Cardiology 2000. IEEE; 2000. p. 263-266.

- [28] de Chazal P, Heneghan C, Sheridan E, Reilly R, Nolan P, O'Malley M. Automatic classification of sleep apnea epochs using the electrocardiogram. Computers in Cardiology 2000. IEEE; 2000. p. 745-748.
- [29] Penzel T, Moody G, Mark R, Goldberger A, Peter J. The apnea-ECG database. Computers in Cardiology 2000. IEEE; 2000. p. 255-258.
- [30] de Chazal P, Heneghan C, Sheridan E, Reilly R, Nolan P, O'Malley M. Automated processing of the single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnoea. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2003; 50(6):686-696.
- [31] Penzel T, Kantelhardt J, Grote L, Peter J, Bunde A. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2003; 50(10):1143-1151.
- [32] Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, Klein GJ. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2003; 8(2):144-149.
- [33] Roche F, Pichot V, Sforza E, Duverney D, Costes F, Garet M, Barthélémy JC. Predicting sleep apnoea syndrome from heart period: a time-frequency wavelet analysis. European Respiratory Journal. 2003; 22(6):937-942.
- [34] Maier C, Dickhaus H, Bauch M, Penzel T. (2003, September). Comparison of heart rhythm and morphological ECG features in recognition of sleep apnea from the ECG. Computers in Cardiology 2003. IEEE; 2003. p. 311-314.
- [35] de Chazal P, Penzel T, Heneghan C. Automated detection of obstructive sleep apnoea at different time scales using the electrocardiogram. Physiological measurement. 2004; 25(4):967-983.
- [36] Hossen A, Al Ghunaimi B, Hassan MO. Subband decomposition soft-decision algorithm for heart rate variability analysis in patients with obstructive sleep apnea and normal controls. Signal Processing. 2005; 85(1):95-106.
- [37] Al-Angari H, Sahakian A. Use of sample entropy approach to study heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2007; 54(10):1900-1904.
- [38] Mendez MO, Ruini DD, Villantieri OP, Matteucci M, Penzel T, Cerutti S, et al. Detection of sleep apnea from surface ECG based on features extracted by an autoregressive model. 29th annual international conference of the ieee: Engineering in medicine and biology society 2007. IEEE; 2007. p. 6105-6108.
- [39] Corthout J, Van Huffel S, Mendez MO, Bianchi AM, Penzel T, Cerutti S. Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis. 30th Annual International Conference of the IEEE: Engineering in Medicine and Biology Society 2008. IEEE; 2008. p. 3608-3611.
- [40] Al-ani T, Karmakar CK, Khandoker AH, Palaniswami M. Automatic recognition of obstructive sleep apnoea syndrome using power spectral analysis of electrocardiogram and hidden markov models. International Conference on Intelligent Sensors, Sensor Networks and Information Processing 2008. IEEE; 2008. p. 285-290.
- [41] Mendez M, Bianchi A, Matteucci M, Cerutti S, Penzel T. Sleep Apnea Screening by Autoregressive Models From a Single ECG Lead. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2009; 56(12):2838-2850.

- [42] Khandoker A, Palaniswami M, Karmakar C. Support Vector Machines for Automated Recognition of Obstructive Sleep Apnea Syndrome From ECG Recordings. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2009; 13(1):37-48.
- [43] Khandoker AH, Gubbi J, Palaniswami M. Automated scoring of obstructive sleep apnea and hypopnea events using short-term electrocardiogram recordings. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2009; 13(6):1057-1067.
- [44] Khandoker AH, Karmakar CK, Palaniswami M Automated recognition of patients with obstructive sleep apnoea using wavelet-based features of electrocardiogram recordings. Computers in Biology and Medicine. 2009; 39(1):88-96.
- [45] Babaeizadeh S, White DP, Pittman SD, Zhou SH. Automatic detection and quantification of sleep apnea using heart rate variability. Journal of electrocardiology. 2010; 43(6):535-541.
- [46] Mendez M, Corthout J, Van Huffel S, Matteucci M, Penzel T, Cerutti S, et al. Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis. Physiological Measurement. 2010; 31(3):273-289.
- [47] Bsoul M, Minn H, Tamil L. Apnea MedAssist: real-time sleep apnea monitor using singlelead ECG. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2011; 15(3):416-427.
- [48] Yildiz A, Akın M, Poyraz M. An expert system for automated recognition of patients with obstructive sleep apnea using electrocardiogram recordings. Expert Systems with Applications. 2011; 38(10):12880-12890.
- [49] Kesper K, Canisius S, Penzel T, Ploch T, Cassel W. ECG signal analysis for the assessment of sleep-disordered breathing and sleep pattern. Medical & biological engineering & computing. 2012; 50(2):135-144.
- [50] Le TQ, Cheng C, Sangasoongsong A, Bukkapatnam ST. Prediction of sleep apnea episodes from a wireless wearable multisensor suite. IEEE Point-of-Care Healthcare Technologies (PHT) 2013. IEEE; 2013. p. 152-155.
- [51] Karandikar K, Le T, Sa-ngasoongsong A, Wongdhamma W, Bukkapatnam S. Detection of sleep apnea events via tracking nonlinear dynamic cardio-respiratory coupling from electrocardiogram signals. 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER) 2013. IEEE; 2013. p. 1358-1361.
- [52] Salem O, Liu Y, Mehaoua A. Pervasive detection of sleep apnea using medical wireless sensor networks. 16th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom) 2014. IEEE; 2014. p. 435-440.
- [53] Nguyen H, Wilkins B, Cheng Q, Benjamin B. An online sleep apnea detection method based on recurrence quantification analysis. IEEE Journal of Biomedical and health informatics. 2014; 18(4):1285-1293.
- [54] Ravelo-García AG, Saavedra-Santana P, Juliá-Serdá G, Navarro-Mesa JL, Navarro-Esteva J, Álvarez-López X, et al. Symbolic dynamics marker of heart rate variability combined with clinical variables enhance obstructive sleep apnea screening. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2014; 24(2):024404.
- [55] Sannino G, De Falco I, De Pietro G. An automatic rules extraction approach to support OSA events detection in an mhealth system. IEEE journal of biomedical and health informatics. 2014;1 8(5):1518-1524.

- [56] Hassan AR. Automatic screening of obstructive sleep apnea from single-lead electrocardiogram. 2015 international conference on Electrical engineering and information communication technology. IEEE; 2015. p. 1-6.
- [57] Chen L, Zhang X, Song C. An automatic screening approach for obstructive sleep apnea diagnosis based on single-lead electrocardiogram. IEEE Transactions on Automation Science and Engineering. 2015; 12(1):106-115.
- [58] Gutiérrez-Tobal G, Álvarez D, Gomez-Pilar J, del Campo F, Hornero R. Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women. Entropy. 2015; 17(1):123-141.
- [59] Varon C, Caicedo A, Testelmans D, Buyse B, Van Huffel S. A novel algorithm for the automatic detection of sleep apnea from single-lead ECG. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2015; 62(9):2269-2278.
- [60] Song C, Liu K, Zhang X, Chen L, Xian X. An obstructive sleep apnea detection approach using a discriminative hidden Markov model from ECG signals. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2016; 63(7):1532-1542.
- [61] Hassan AR, Haque MA. Computer-aided obstructive sleep apnea screening from singlelead electrocardiogram using statistical and spectral features and bootstrap aggregating. Biocybernetics and Biomedical Engineering. 2016; 36(1):256-266.
- [62] Sharma H, Sharma K. An algorithm for sleep apnea detection from single-lead ECG using Hermite basis functions. Computers in biology and medicine. 2016; 77:116-124.
- [63] Hassan AR, Haque MA. An expert system for automated identification of obstructive sleep apnea from single-lead ECG using random under sampling boosting. Neurocomputing. 2017; 235:122-130.
- [64] Pépin JL, Lévy P, Lepaulle B, Brambilla C, Guilleminault C. Does Oximetry Contribute To The Detection Of Apneic Events?: Mathematical Processing Of The Sao2 Signal. Chest. 1991; 99(5):1151-1157.
- [65] Rauscher H, Popp W, Zwick H. Computerized detection of respiratory events during sleep from rapid increases in oxyhemoglobin saturation. Lung. 1991; 169(1):335-342.
- [66] Gyulay S, Olson LG, Hensley MJ, King MT, Allen KM, Saunders NA. A Comparison of Clinical Assessment in the Diagnosis of Obstructive Sleep. Am Rev Respir Dis. 1993; 147:50-53.
- [67] Yamashiro Y, Kryger MH. Nocturnal oximetry: is it a screening tool for sleep disorders?. Sleep. 1995; 18(3):167-171.
- [68] Levy P, Pepin JL, Deschaux-Blanc C, Paramelle B, Brambilla C. Accuracy of oximetry for detection of respiratory disturbances in sleep apnea syndrome. Chest 1996; 109(2):395-399.
- [69] Chaudhary B, Dasti S, Park Y, Brown T, Davis H, Akhtar B. Hour-to-hour variability of oxygen saturation in sleep apnea. Chest. 1998; 113(3):719-722.
- [70] Olson LG, Ambrogetti A, Gyulay SG. Prediction of sleep-disordered breathing by unattended overnight oximetry. Journal of sleep research. 1999; 8(1):51-55.
- [71] Golpe R, Jiménez A, Carpizo R, Cifrian JM. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. Sleep. 1999; 22(7):932-937.

- [72] Chiner E, Signes-Costa J, Arriero JM, Marco J, Fuentes I, Sergado A. Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnoea hypopnoea syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies?. Thorax. 1999; 54(11):968-971.
- [73] Zamarron C, Romero PV, Rodriguez JR, Gude F. Oximetry spectral analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. Clinical Science. 1999; 97(4):467-473.
- [74] Vázquez JC, Tsai WH, Flemons WW, Masuda A, Brant R, Hajduk E, et al. Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. Thorax. 2000; 55(4):302-307.
- [75] Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight pulse oximetry for sleepdisordered breathing in adults: a review. Chest. 2001; 120(2):625-633.
- [76] Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y. Clinical significance of nocturnal oximeter monitoring for detection of sleep apnea syndrome in the elderly. Sleep medicine. 2002; 3(1):67-71.
- [77] Oeverland B, Skatvedt O, Kværner KJ, Akre H. Pulseoximetry: sufficient to diagnose severe sleep apnea. Sleep medicine. 2002; 3(2):133-138.
- [78] Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, Draw A, Mador MJ, El-Solh A, et al. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. Chest. 2003; 124(5):1694-1701.
- [79] Lee YK, Bister M, Blanchfield P, Salleh YM. Automated detection of obstructive apnea and hypopnea events from oxygen saturation signal. 26th Annual International Conference of the IEEE: Engineering in Medicine and Biology Society 2004. IEEE; 2004. p. 321-324.
- [80] Alvarez D, Hornero R, Abásolo D, Del Campo F, Zamarrón C. Nonlinear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection. Physiological Measurement. 2006; 27(4):399.
- [81] del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, Abasolo DE, Álvarez D. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. Artificial intelligence in medicine. 2006; 37(2):111-118.
- [82] Hornero R, Álvarez D, Abásolo D, del Campo F, Zamarron C. Utility of approximate entropy from overnight pulse oximetry data in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2007; 54(1):107-113.
- [83] Hua CC, Yu CC. Smoothed periodogram of oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry in sleep apnea syndrome: an automated analysis. Chest. 2007; 131(3):750-757.
- [84] Álvarez D, Hornero R, García M, del Campo F, Zamarrón C. Improving diagnostic ability of blood oxygen saturation from overnight pulse oximetry in obstructive sleep apnea detection by means of central tendency measure. Artificial intelligence in medicine. 2007; 41(1):13-24.
- [85] Marcos JV, Hornero R, Alvarez D, Del Campo F, Lopez M, Zamarron C. Radial basis function classifiers to help in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. Medical & biological engineering & computing. 2008; 46(4):323-332.
- [86] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, del Campo F, Zamarrón C, López M. Utility of multilayer perceptron neural network classifiers in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea

syndrome from nocturnal oximetry. Computer methods and programs in biomedicine. 2008; 92(1):79-89.

- [87] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, del Campo F, Zamarrón C. Assessment of four statistical pattern recognition techniques to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis from nocturnal oximetry. Medical Engineering and Physics. 2009; 31(8):971-978.
- [88] Lin CL, Yeh C, Yen CW, Hsu WH, Hang LW. Comparison of the indices of oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Chest. 2009; 135(1):86-93.
- [89] Morillo DS, Rojas JL, Crespo LF, León A, Gross N. Poincaré analysis of an overnight arterial oxygen saturation signal applied to the diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome. Physiological measurement. 2009; 30(4):405.
- [90] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, Del Campo F, Aboy M. Automated detection of obstructive sleep apnoea syndrome from oxygen saturation recordings using linear discriminant analysis. Medical & biological engineering & computing. 2010; 48(9):895-902.
- [91] Marcos JV, Hornero R, Alvarez D, Nabney IT, Del Campo F, Zamarrón C. The classification of oximetry signals using Bayesian neural networks to assist in the detection of obstructive sleep apnoea syndrome. Physiological measurement. 2010; 31(3):375.
- [92] Alvarez D, Hornero R, Marcos JV, del Campo F. Multivariate analysis of blood oxygen saturation recordings in obstructive sleep apnea diagnosis. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2010; 57(12):2816-2824.
- [93] Burgos A, Goñi A, Illarramendi A, Bermúdez J. Real-time detection of apneas on a PDA. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2010; 14(4):995-1002.
- [94] Xie B, Qiu W, Minn H, Tamil L, Nourani M. An Improved Approach for Real-time Detection of Sleep Apnea. BIOSIGNALS. 2011. p. 169-175.
- [95] Hang LW, Yen CW, Lin CL. Frequency-domain index of oxyhemoglobin saturation from pulse oximetry for obstructive sleep apnea syndrome. Journal of Medical and Biological Engineering. 2012; 32(5):343-348.
- [96] Marcos JV, Hornero R, Alvarez D, Aboy M, Del Campo F. Automated prediction of the apnea-hypopnea index from nocturnal oximetry recordings. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2012; 59(1):141-149.
- [97] Almazaydeh L, Faezipour M. A Neural Network System for Detection of Obstructive Sleep Apnea Through SpO2 Signal. Int. Journal of Advanced Computer Science and Applications. 2012; 3(5):7-11.
- [98] Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, del Campo F. Feature selection from nocturnal oximetry using genetic algorithms to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis. Medical Engineering and Physics. 2012; 34(8):1049-1057.
- [99] Morillo DS, Gross N, León A, Crespo LF. Automated frequency domain analysis of oxygen saturation as a screening tool for SAHS. Medical Engineering and Physics. 2012; 34(7):946-953.
- [100] Morillo DS, Gross N. Probabilistic neural network approach for the detection of SAHS from overnight pulse oximetry. Medical & biological engineering & computing. 2013; 51(3):305-315.

- [101] Alvarez D, Hornero R, Marcos JV, Wessel N, Penzel T, Glos M, Del Campo, F. Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of apnea diagnosis. International journal of neural systems. 2013; 23(05):1350020.
- [102] Zhang J, Zhang Q, Wang Y, Qiu C. A real-time auto-adjustable smart pillow system for sleep apnea detection and treatment. Proceedings of the 12th international conference on Information processing in sensor networks. ACM; 2013. p. 179-190.
- [103] Sánchez-Morillo D, López-Gordo MA, León A. Novel multiclass classification for homebased diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome. Expert Systems with Applications. 2014; 41(4):1654-1662
- [104] Schlotthauer G, Di Persia LE, Larrateguy LD, Milone DH. Screening of obstructive sleep apnea with empirical mode decomposition of pulse oximetry. Medical Engineering and Physics. 2014; 36(8):1074-1080.
- [105] Hang LW, Wang HL, Chen JH, Hsu JC, Lin HH, Chung WS, Chen YF. Validation of overnight oximetry to diagnose patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. BMC pulmonary medicine. 2015; 15(1):24.
- [106] Hwang SH, Cho J, Choi BH, Baek HJ, Lee YJ, Jeong DU, Park KS. Real-time automatic apneic event detection using nocturnal pulse oximetry. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2017.
- [107] Morales JF, Varon C, Deviaene M, Borzée P, Testelmans D, Buyse B, Van Huffel S. Sleep apnea hypopnea syndrome classification in spo 2 signals using wavelet decomposition and phase space reconstruction. 14th International Conference on Wearable and Implantable Body Sensor Networks 2017. IEEE; 2017. p. 43-46.
- [108] Uçar MK, Bozkurt MR, Bilgin C, Polat K. Automatic detection of respiratory arrests in OSA patients using PPG and machine learning techniques. Neural Computing and Applications. 2017; 28(10):2931-2945.
- [109] Raymond B, Cayton RM, Chappell MJ. Combined index of heart rate variability and oximetry in screening for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Journal of sleep research. 2003; 12(1):53-61.
- [110] de Chazal P, Heneghan C, McNicholas WT. Multimodal detection of sleep apnoea using electrocardiogram and oximetry signals. Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2009; 367(1887):369-389.
- [111] Shi C, Nourani M, Gupta G, Tamil L. A virtual sleep laboratory. Proceedings of the First ACM Workshop on Mobile Systems, Applications, and Services for Healthcare 2011. ACM. 2011. p. 10.
- [112] Xie B, Minn H. Real-time sleep apnea detection by classifier combination. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2012; 16(3):469-477.
- [113] Ravelo-García AG, Kraemer JF, Navarro-Mesa JL, Hernández-Pérez E, Navarro-Esteva J, Juliá-Serdá G, et al. Oxygen Saturation and RR Intervals Feature Selection for Sleep Apnea Detection. Entropy. 2015; 17(5):2932-2957.
- [114] Penzel T, McNames J, de Chazal P, Raymond B, Murray A, Moody G. Systematic comparison of different algorithms for apnoea detection based on electrocardiogram recordings. Medical and Biological Engineering and Computing. 2002; 40(4):402-407.

- [115] Maier C, Dickhaus H. Recurrence analysis of nocturnal heart rate in sleep apnea patients. Biomedizinische Technik. 2006; 51(4):224-228.
- [116] Shiau YH, Sie JH, Li SP. Detecting sleep apnea by volatility clustering of heart rate variability. International journal of cardiology. 2013; 168(2):1638-1640.
- [117] Zbilut JP, Santucci PA, Yang SY, Podolski JL. Linear and nonlinear evaluation of ventricular arrhythmias. International Symposium on Medical Data Analysis 2002. Springer Berlin Heidelberg; 2002. p. 151-157.
- [118] Tayel MB, Eslam IA. Review: Nonlinear Techniques for Analysis of Heart Rate Variability. International Journal of Research in Engineering and Science (IJRES). 2016; 4(2):45-60.
- [119] Cheng C, Kan C, Yang H. Heterogeneous recurrence analysis of heartbeat dynamics for the identification of sleep apnea events. Computers in biology and medicine. 2016; 75:10-18.
- [120] Choi S, Bennett LS, Mullins R., Davies, RJ, Stradling JR. Which derivative from overnight oximetry best predicts symptomatic response to nasal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea?. Respiratory medicine. 2000; 94(9):895-899.
- [121] Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutierrez-Tobal G, Philby M, Mohammadi M, Hornero R, Crespo A. Assessment of A Support Vector Machine Classifier in the context of Overnight Oximetry-Based Pediatric Sleep Apnea Diagnosis. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193:A1223.
- [122] Ravelo-García AG, Navarro-Mesa JL, Martin-Gonzalez S, Hernández-Pérez E, Quintana-Morales P, Guerra Moreno I, et al. Obstructive Sleep Apnea Detection based on Cepstrum Coefficients from the RR Series. 14th International Conference onComputer Aided Systems Theory (EUROCAST-2013).
- [123] Ravelo-García A, Navarro-Mesa JL, Martín-González S, Hernández-Pérez E, Quintana-Morales P, Guerra-Moreno I, et al. Cepstrum Coefficients of the RR Series for the Detection of Obstructive Sleep Apnea Based on Different Classifiers. Lecture Notes in Computer Science. Springer-Verlag. 2013; 8111-8112:266-271.
- [124] Ravelo-García A, Navarro-Mesa J, Hernández-Pérez E, Martín-González S, Quintana-Morales P, Guerra-Moreno I, et al. Cepstrum Feature Selection for the Classification of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome based on Heart Rate Variability. Computers in Cardiology 2013. IEEE; 2013. p. 959-962.
- [125] Ravelo-García AG, Casanova-Blancas U, Martín-González S, Hernández-Pérez E, Morales PQ, Navarro-Mesa JL. An Approach to the Improvement of Electrocardiogram-based Sleep Breathing Pauses Detection by means of Permutation Entropy of the Heart Rate Variability. International Work Conference on Bio-inspired Intelligence (IWOBI) 2014. IEEE; 2014. p. 82-85.
- [126] Ravelo-García A, Casanova-Blancas U, Martín-González S, Hernández-Pérez E, Guerra-Moreno I, Quintana-Morales P, et al. An approach to the enhancement of sleep apnea detection by means of detrended fluctuation analysis of RR intervals. Computers in Cardiology 2014. IEEE; 2014. p. 905-908.
- [127] Martín-González S, Navarro-Mesa JL, Juliá-Serdá G, Kraemer JF, Wessel N, Ravelo-García AG. Heart rate variability feature selection in the presence of sleep apnea: An expert

system for the characterization and detection of the disorder. Computers in biology and medicine. 2017; 91:47-58.

- [128] Martín-González S, Navarro-Mesa JL, Juliá-Serdá G, Ramírez-Ávila GM, Ravelo-García AG. Improving the understanding of sleep apnea characterization using Recurrence Quantification Analysis by defining overall acceptable values for the dimensionality of the system, the delay, and the distance threshold. PloS one. 2018; 13(4):e0194462.
- [129] Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature: an evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. Chest. 2003; 124(4):1543-1579.
- [130] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.0. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.
- [131] Acharya U, Joseph K, Kannathal N, Lim C, Suri J. Heart rate variability: a review. Medical and biological engineering and computing. 2006; 44(12):1031-1051.
- [132] Guilleminault C, Winkle R, Connolly S, Melvin K, Tilkian A. Cyclical Variation of the Heart Rate in Sleep Apnoea Syndrome. The Lancet. 1984; 323(8369):126-131.
- [133] Bartsch R, Kantelhardt JW, Penzel T, Havlin S. Experimental evidence for phase synchronization transitions in the human cardiorespiratory system. Physical review letters. 2007; 98(5):054102.
- [134] Bartsch RP, Schumann AY, Kantelhardt JW, Penzel T, Ivanov PC. Phase transitions in physiologic coupling. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012; 109(26):10181-10186.
- [135] Bonsignore MR, Romano S, Marrone O, Chiodi M, Bonsignore G. Different heart rate patterns in obstructive apneas during NREM sleep. Sleep. 1997; 20:1167–1174.
- [136] Goldberger AL. Giles F. filley lecture. complex systems. Proceedings of the American Thoracic Society. 2006; 3(6):467-471.
- [137] Trzebski A, Śmietanowski M. Non-linear dynamics of cardiovascular system in humans exposed to repetitive apneas modeling obstructive sleep apnea: aggregated time series data analysis. Autonomic Neuroscience. 2001; 90(1):106-115.
- [138] Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, Van De Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. Circulation. 1998; 98(11):1071-1077.
- [139] Woodson, R. D. (1979). Physiological significance of oxygen dissociation curve shifts. Critical care medicine, 7(9), 368-373.
- [140] Flemons WW, Buysse D, Redline S, Oack A, Strohl K, Wheatley J, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep. 1999; 22(5):667-689.
- [141] Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, Ojile JM. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2011; 7(5):531.

- [142] Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The Influence of Increasing Ventilatory Effort on Arousal from Sleep1-3. Am Rev Respir Dis. 1990; 142:295-300.
- [143] Benlloch E, Cordero P, Morales P, Soler JJ, Macian, V. Ventilatory pattern at rest and response to hypercapnic stimulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Respiration. 1995; 62(1):4-9.
- [144] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. Sleep medicine reviews. 2003; 7(1): 35-51.
- [145] Pombo N, Garcia N, Bousson K. Classification techniques on computerized systems to predict and/or to detect Apnea: A systematic review. Computer methods and programs in biomedicine. 2017; 140:265-274.
- [146] Otero A, Félix P, Barro S, Zamarrón C. A structural knowledge-based proposal for the identification and characterization of apnoea episodes. Applied Soft Computing. 2012; 12(1):516-526.
- [147] Al-Angari HM, Sahakian AV. Automated recognition of obstructive sleep apnea syndrome using support vector machine classifier. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2012; 16(3):463-468.
- [148] Zamarrón C, Gude F, Barcala J, Rodriguez JR, Romero PV. Utility of oxygen saturation and heart rate spectral analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of sleep apnea syndrome. Chest. 2003; 123(5):1567-1576.
- [149] Ayappa I, Rapaport BS, Norman RG, Rapoport DM. Immediate consequences of respiratory events in sleep disordered breathing. Sleep medicine. 2005; 6(2):123-130.
- [150] Zamarrón C, Paz VG, Morete E, del Campo Matías F. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2008; 3(4):671.
- [151] Coccagna G, Lugaresi E. Arterial blood gases and pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. Sleep. 1978; 1(2):117-124.
- [152] de Miguel Díez J, Walther RÁS. Manual de neumología clínica. Ergon. (2009).
- [153] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules. Terminology and Technical Specifications. 2007; 59.
- [154] Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. (1994). Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Sleep, 17(4), 372-377.
- [155] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Head rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation. 1996; 93:1043-1065.
- [156] Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. IEEE transactions on biomedical engineering. 1985; (3):230-236.
- [157] Thakor NV, Webster JG, Tompkins WJ. Estimation of QRS complex power spectra for design of a QRS filter. IEEE Transactions on biomedical engineering. 1984; (11):702-706.

- [158] Akazawa K, Motoda K, Sasamori A, Ishizawa T, Harasawa E. Adaptive threshold QRS detection algorithm for ambulatory ECG. Computers in Cardiology 1991. IEEE; 1991. p. 445-448.
- [159] Kohler BU, Hennig C, Orglmeister R. The principles of software QRS detection. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine. 2002; 21(1):42-57.
- [160] Kristiansen J, Korshøj M, Skotte JH, Jespersen T, Søgaard K, Mortensen OS et al. Comparison of two systems for long-term heart rate variability monitoring in free-living conditions-a pilot study. Biomedical engineering online. 2011; 10(1):27.
- [161] Wessel N, Voss A, Malberg H, Ziehmann C, Shirdewan A, Meyerfeldt U, et al. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. 2000; 11(3):159-173.
- [162] Ravelo-García AG, Navarro-Mesa JL, Murillo-Díaz MJ, Julia-Serda G. Application of RR Series and Oximetry to a Statistical Classifier for the Detection of Sleep Apnoea/Hipopnoea. Computers in Cardiology 2004. IEEE; 2004. p. 305–308.
- [163] Peng C, Havlin S, Stanley H, Goldberger A. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 1995; 5(1):82-87.
- [164] Golińska A. Detrended fluctuation analysis (DFA) in biomedical signal processing: selected examples. Studies in Logic, Grammar and Rhetoric. 2012; 29:107-115.
- [165] Lee J, Kim D, Kim I, Park K, Kim S. Detrended fluctuation analysis of EEG in sleep apnea using MIT/BIH polysomnography data. Computers in Biology and Medicine. 2002; 32(1):37-47.
- [166] Absil P, Sepulchre R, Bilge A, Gérard P. Nonlinear analysis of cardiac rhythm fluctuations using DFA method. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. 1999; 272(1-2):235-244.
- [167] Rodriguez E, Echeverria J, Alvarez-Ramirez J. Detrended fluctuation analysis of heart intrabeat dynamics. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. 2007; 384(2):429-438.
- [168] Eckmann JP, Kamphorst SO, Ruelle D. Recurrence plots of dynamical systems. EPL (Europhysics Letters). 1987; 4(9):973.
- [169] Webber Jr CL, Zbilut JP. Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems. Tutorials in contemporary nonlinear methods for the behavioral sciences; 2005. pp: 26-94.
- [170] Marwan N, Romano MC, Thiel M, Kurths J. Recurrence plots for the analysis of complex systems. Physics reports. 2007; 438(5):237-329.
- [171] Takens F. Detecting strange attractors in turbulence. Lecture notes in mathematics. 1981; 898(1):366-381.
- [172] Shelhamer M. Nonlinear dynamics in physiology: a state-space approach: World Scientific Publishing Company Incorporated; 2007.
- [173] Zbilut JP, Thomasson N, Webber CL. Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals. Medical engineering & physics. 2002; 24(1):53-60.

- [174] Bartsch RP, Liu KK, Bashan A, Ivanov PC. Network physiology: how organ systems dynamically interact. PloS one. 2015; 10(11):e0142143.
- [175] Ivanov PC, Liu KK, Bartsch RP. Focus on the emerging new fields of network physiology and network medicine. New Journal of Physics. 2016; 18(10):100201.
- [176] Ivanov, PC, Liu KK, Lin A, Bartsch RP. Network Physiology: From Neural Plasticity to Organ Network Interactions. In Emergent Complexity from Nonlinearity, in Physics, Engineering and the Life Sciences;2017. pp: 145-165. Springer, Cham.
- [177] Kennel MB, Brown R, Abarbanel HD. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. Physical review A. 1992; 45(6):3403.
- [178] Giuliani A, Piccirillo G, Marigliano V, Colosimo A. A nonlinear explanation of aginginduced changes in heartbeat dynamics. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1998; 275(4):H1455-H1461.
- [179] Mohebbi M, Ghassemian H. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using recurrence plot-based features of the RR-interval signal. Physiological measurement. 2011; 32(8):1147.
- [180] Marwan N. How to avoid potential pitfalls in recurrence plot based data analysis. International Journal of Bifurcation and Chaos. 2011; 21(04):1003-1017.
- [181] Marwan N, Thiel M, Nowaczyk NR. Cross recurrence plot based synchronization of time series. arXiv preprint physics. 2002; 0201062.
- [182] Zbilut JP, Webber CL. Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots. Physics letters A. 1992; 171(3-4):199-203.
- [183] Schumacher, A. Linear and nonlinear approaches to the analysis of RR interval variability. Biological research for nursing. 2004; 5(3):211-221.
- [184] Zbilut JP, Marwan N. The Wiener–Khinchin theorem and recurrence quantification. Physics Letters A. 2008; 372(44):6622-6626.
- [185] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang DU. Complex networks: Structure and dynamics. Physics reports. 2006; 424(4):175-308.
- [186] Marwan N, Donges JF, Zou Y, Donner RV, Kurths J. Complex network approach for recurrence analysis of time series. Physics Letters A. 2009; 373(46):4246-4254.
- [187] Zou Y, Donner RV, Donges JF, Marwan N, Kurths, J. Identifying shrimps in continuous dynamical systems using recurrence-based methods. EGU General Assembly Conference Abstracts 2010. Vol. 12, p. 8226.
- [188] Donner RV, Small M, Donges JF, Marwan N, Zou Y, Xiang R, et al. Recurrence-based time series analysis by means of complex network methods. International Journal of Bifurcation and Chaos. 2011; 21(04):1019-1046.
- [189] Schlenker J, Socha V, Riedlbauchová L, Nedělka T, Schlenker A, Potočková V, et al. Recurrence plot of heart rate variability signal in patients with vasovagal syncopes. Biomedical Signal Processing and Control. 2016; 25:1-11.
- [190] Censi F, Barbaro V, Bartolini P, Calcagnini G, Michelucci A, Gensini GF, et al. Recurrent patterns of atrial depolarization during atrial fibrillation assessed by recurrence plot quantification. Annals of biomedical engineering. 2000; 28(1):61-70.

- [191] Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Lazarova Z, Javorkova J, Javorka K. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. Clinical Physiology and Functional Imaging. 2008; 28(5):326-331.
- [192] Le TQ, Cheng C, Sangasoongsong A, Wongdhamma W, Bukkapatnam ST. Wireless wearable multisensory suite and real-time prediction of obstructive sleep apnea episodes. IEEE journal of translational engineering in health and medicine. 2013; 1:2700109-2700109.
- [193] Gao JB. Recurrence time statistics for chaotic systems and their applications. Physical Review Letters. 1999; 83(16):3178.
- [194] Schinkel S, Dimigen O, Marwan N. Selection of recurrence threshold for signal detection. The european physical journal special topics. 2008; 164(1):45-53.
- [195] Ngamga EJ, Bialonski S, Marwan N, Kurths J, Geier C, Lehnertz, K. Evaluation of selected recurrence measures in discriminating pre-ictal and inter-ictal periods from epileptic EEG data. Physics Letters A. 2016; 380(16):1419-1425.
- [196] Latora V, Marchiori M. Economic small-world behavior in weighted networks. The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems. 2003; 32(2):249-263.
- [197] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world'networks. Nature. 1998; 393(6684):440-442.
- [198] Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The elements of statistical learning. 2nd ed. Springer Verlag; 2009.
- [199] Bixler E, Vgontzas A, Gaines J, Fernandez-Mendoza J, Calhoun S, Liao D. Moderate sleep apnoea: a "silent" disorder, or not a disorder at all?. European Respiratory Journal. 2015; 47(1):23-26.
- [200] Shah N, Hanna D, Teng Y, Sotres-Alvarez D, Hall M, Loredo J, et al. Sex-Specific Prediction Models for Sleep Apnea From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. Chest. 2016; 149(6):1409-1418.
- [201] Kasai T, Ishiwata S, Ohno M, Narui K, Tomita Y. Relationship Between Severity Of Sleep Apnea And Extent Of Coronary Atherosclerosis. B64. BOP Goes the heart: Cardiovascular consequences of SDB. American Thoracic Society; 2016. p. A4195-A4195.
- [202] Puthanmadam Subramaniyam N, Hyttinen J. Characterization of dynamical systems under noise using recurrence networks: Application to simulated and EEG data. Physics Letters A. 2014; 378(46):3464-3474.
- [203] Ivanov P, Bunde A, Amaral L, Havlin S, Fritsch-Yelle J, Baevsky R, et al. Sleep-wake differences in scaling behavior of the human heartbeat: Analysis of terrestrial and longterm space flight data. Europhysics Letters (EPL). 1999; 48(5):594-600.
- [204] Webber CL, Zbilut JP. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. Journal of applied physiology. 1994; 76(2):965-973.
- [205] Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, Mezzetti S, Porta A, Cerutti S, et al. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and hearttransplanted patients. Cardiovascular Research. 1996; 31(3):441-446.

- [206] Thiel M, Romano MC, Read PL, Kurths J. Estimation of dynamical invariants without embedding by recurrence plots. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2004; 14(2):234-243.
- [207] Ding H, Crozier S, Wilson S. Optimization of Euclidean distance threshold in the application of recurrence quantification analysis to heart rate variability studies. Chaos, Solitons & Fractals. 2008; 38(5):1457-1467.
- [208] Wessel N, Marwan N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Kurths J. Recurrence quantification analysis to characterise the heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia. International Symposium on Medical Data Analysis 2001. Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 295-301.
- [209] Yang H, Bukkapatnam ST, Komanduri R. Nonlinear adaptive wavelet analysis of electrocardiogram signals. Physical Review E. 2007; 76(2):026214.
- [210] Zbilut JP, Koebbe M, Loeb H, Mayer-Kress G. Use of recurrence plots in the analysis of heart beat intervals. Computers in Cardiology 1990. IEEE; 1990. p. 263-266.
- [211] Mammoliti R, Landini L, Pola S, Raciti M, Santarcangelo E, Emdin M. Recurrence quantification analysis describes the complex and deterministic behavior of heart rate variability in healthy subjects. Computers in Cardiology 1998. IEEE; 1998. p. 145-148.
- [212] Ramírez Ávila GM, Gapelyuk A, Marwan N, Stepan H, Kurths J, Walther T, et al. Classifying healthy women and preeclamptic patients from cardiovascular data using recurrence and complex network methods. Autonomic Neuroscience. 2013; 178(1):103-110.
- [213] Javorka M, Turianikova Z, Tonhajzerova I, Javorka K, Baumert M. The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics. Physiological measurement. 2008; 30(1): 29.
- [214] Cao L. Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series. Physica D: Nonlinear Phenomena. 1997; 110(1):43-50.
- [215] Thiel M, Romano MC, Kurths J, Meucci R, Allaria E, Arecchi FT. Influence of observational noise on the recurrence quantification analysis. Physica D: Nonlinear Phenomena. 2002; 171(3):138-152.
- [216] Matassini L, Kantz H, Hołyst J, Hegger R. Optimizing of recurrence plots for noise reduction. Physical Review E. 2002; 65(2):021102.
- [217] beim Graben P, Sellers KK, Fröhlich F, Hutt A. Optimal estimation of recurrence structures from time series. EPL (Europhysics Letters). 2016; 114(3):38003.
- [218] Hall JE, Guyton AC. Textbook of medical physiology. Elsevier Inc; 2006.
- [219] Klabunde RE. Hypertrophy. Cardiovascular Physiology Concepts; 2005.
- [220] Tortora GJ, Derrickson BH. Principles of anatomy and physiology. John Wiley & Sons; 2008.
- [221 Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). The American journal of cardiology. 1992; 70(7):797-801.
- [222] Brengelmann GL. A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. Journal of Applied Physiology. 2003; 94(3):849-859.

- [223] Riedl M, Suhrbier A, Stepan H, Kurths J, Wessel N. Short-term couplings of the cardiovascular system in pregnant women suffering from pre-eclampsia. Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2010; 368(1918):2237-2250.
- [224] Granger CWJ. Investigating causal relationships by econometric models and crossspectral methods. Econometrica. 1969; 37:424–438.
- [225] Carlson JT, Hedner J, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1996; 154(5):1490–1496.
- [226] Packard NH, Crutchfield JP, Farmer JD, Shaw RS. Geometry from a time series. Physical review letters. 1980; 45(9):712.
- [227] Grassberger P, Schreiber T, Schaffrath C. Nonlinear time sequence analysis. International Journal of Bifurcation and Chaos. 1991; 1(03):521-547.
- [228] Marwan N, Webber CL. Mathematical and computational foundations of recurrence quantifications. In: Webber Jr CL, Marwan N, editors. Recurrence quantification. Cham: Springer; 2015. pp. 3-43.
- [229] Theiler J. Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. Physical review A. 1986; 34(3):2427.
- [230] Oliveira MG, Nery LE, Santos-Silva R, Sartori DE, Alonso FF, Togeiro SM et al. Is portable monitoring accurate in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in chronic pulmonary obstructive disease?. Sleep medicine. 2012; 13(8):1033-1038.
- [231] Scott AS, Baltzan MA, Wolkove N. Examination of pulse oximetry tracings to detect obstructive sleep apnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. Canadian respiratory journal. 2014; 21(3):171-175.
- [232] Oliver N, Flores-Mangas F. HealthGear: a real-time wearable system for monitoring and analyzing physiological signals. International Workshop on Wearable and Implantable Body Sensor Networks 2006. IEEE; 2006. p. 4.
- [233] Herer B, Roche N, Carton M, Roig C, Poujol V. Value of clinical, functional, and oximetric data for the prediction of obstructive sleep apnea in obese patients. Chest. 1999; 116(6):1537-1544.
- [234] Narkiewicz K, Van De Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. Circulation. 1999; 99(9):1183-1189.
- [235] Zamarron C, Romero PV, Gude F, Amaro A, Rodriguez JR. Screening of obstructive sleep apnoea: heart rate spectral analysis of nocturnal pulse oximetric recording. Respiratory medicine. 2001; 95(9):759-765.
- [236] Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy: a comparison with standard tests of autonomic function. Archives of neurology. 1991; 48(2):185-190.
- [237] Van De Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. Circulation. 1997; 95(6):1449-1454.

- [238] Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1987; 253(4):H874-H877.
- [239] Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T. Aging effects on heart rate variation. Journal of Gerontology. 1991; 46(3):M99-M106.
- [240] Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1999; 277(6):H2233-H2239.

ANEXOS

ANEXO 1

Contents lists available at ScienceDirect





Computers in Biology and Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/compbiomed

Heart rate variability feature selection in the presence of sleep apnea: An expert system for the characterization and detection of the disorder



Sofía Martín-González^{a,*}, Juan L. Navarro-Mesa^a, Gabriel Juliá-Serdá^b, Jan F. Kraemer^c, Niels Wessel^c, Antonio G. Ravelo-García^a

^a Institute for Technological Development and Innovation in Communications, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria 35017, Spain

^b Pulmonary Medicine Department, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, 35010, Spain

^c Department of Physics, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin 10115, Germany

ARTICLE INFO

Keywords: Sleep apnea Single-lead ECG Heart rate variability Cepstrum Filter bank Detrended Fluctuation Analysis Feature selection

ABSTRACT

We introduce a sleep apnea characterization and classification approach based on a Heart Rate Variability (HRV) feature selection process, thus focusing on the characterization of the underlying process from a cardiac rate point of view. Therefore, we introduce linear and nonlinear variables, namely Cepstrum Coefficients (CC), Filterbanks (Fbank) and Detrended Fluctuation Analysis (DFA). Logistic Regression, Linear Discriminant Analysis and Quadratic Discriminant Analysis were used for classification purposes.

The experiments were carried out using two databases. We achieved a per-segment accuracy of 84.76% (sensitivity = 81.45%, specificity = 86.82%, AUC = 0.92) in the Apnea-ECG Physionet database, whereas in the HuGCDN2014 database, provided by the Dr. Negrín University Hospital (Las Palmas de Gran Canaria, Spain), the best results were: accuracy = 81.96%, sensitivity = 70.95%, specificity = 85.47%, AUC = 0.87. The former results were comparable or better than those obtained by other methods for the same database in the recent literature.

We have concluded that the selected features that best characterize the underlying process are common to both databases. This supports the fact that the conclusions reached are potentially generalizable. The best results were obtained when the three kinds of features were jointly used. Another notable fact is the small number of features needed to describe the phenomenon. Results suggest that the two first Fbanks, the first CC and the first DFA coefficient are the variables that best describe the RR pattern in OSA and, therefore, are especially relevant to extract discriminative information for apnea screening purposes.

1. Introduction

The Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (SAHS) is a widespread sleep respiratory disorder characterized by repetitive breathing pauses during sleep. There are three types of sleep apnea: obstructive, central, and mixed, depending on the breathing efforts during the apnea events. In central sleep apnea (CSA), the respiratory drive is absent or inhibited, and the upper airway is open. However, in obstructive sleep apnea (OSA), the upper airway collapses and the airflow is obstructed, but the respiratory effort continues. In mixed sleep apnea both types are present (CSA and OSA). CSA is often seen in OSA patients, but pure CSA is unusual.

OSA is the most common in the general population with a prevalence of 14% in men and 5% in women (USA) [1]. During an OSA episode, the respiratory muscles try to overcome the obstruction of the upper airway. If the efforts are unsuccessful, the blood oxygen level decreases and consequently, muscle effort increases until an arousal takes place to reestablish normal breathing. In the last few years, many studies [2,3] have shown its major health implications, ranging from daytime drowsiness to important cardiac and vascular diseases that lead to increased mortality rates. The criterion [4] used to decide whether a patient suffers from OSA is the mean number of breathing pauses per hour (Apnea-Hypopnea Index, AHI). To distinguish between apnea and hypopnea it is necessary to know whether the cessation of breathing is complete or partial, respectively. An AHI lower than 5 is regarded as normal, an AHI ranging [5,15], as mild sleep apnea, an AHI ranging [15, 30] as moderate sleep apnea, and an AHI greater than 30, as severe sleep apnea.

The gold standard for OSA diagnosis is polysomnography. This method is expensive, time-consuming and unpleasant for the patients,

* Corresponding author. E-mail address: sofia.martin@ulpgc.es (S. Martín-González).

https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.10.004

Received 23 May 2017; Received in revised form 6 October 2017; Accepted 6 October 2017

0010-4825/© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

due to the amount of physiological signals registered throughout the whole night [5,6]. These drawbacks hinder large-scale population studies. That is why a major effort is being made to create automatic sleep apnea screening methods based on a smaller number of physiological signals and portable systems. The ECG signal has turned out to be especially interesting for screening purposes as it can be easily recorded with wearable devices, in particular the single-lead ECG signal.

Most of the methods proposed in the literature for sleep apnea detection using the ECG, introduce features derived from the heart rate variability (HRV) and the ECG derived respiratory signal (EDR) [7-18].

The normal HRV is based on the autonomic neural regulation of the heart and the circulatory system, and changes in the HRV mirror the effects of the physiological factors modulating the normal heart rhythm [19]. To analyze this HRV, it is often necessary to use signals derived from the original ones, as they are more robust and reliable. This is the case of the RR signal. It is derived from the electrocardiogram and is used to analyze HRV. It is constructed by measuring the delay between two consecutive R-peaks of the electrocardiogram. The sequence of consecutive delays forms the RR series.

The reason why heart rate information is valuable for OSA detection is that sleep apnea affects HRV [19–22]. There are periodic variations in the RR series due to breathing phases (cardio-acceleration during inhalation and cardio-deceleration during exhalation) in a healthy person at rest that are called respiratory sinus arrhythmia (RSA). This periodic information can be observed around 0.25 cycles/beat. However, the way sleep apnea affects HRV is called 'cyclical variation of heart rate' (CVHR) [20]. When apnea occurs, the heart rate tends to decrease and normally rises once the apnea has ended. This pattern of brady- and tachycardia has been attributed to a parasympathetic control of heart rate during sleep, interrupted by sympathetic activation that ends with an arousal [19–21]. These periodic variations of the heart rate (HR) produce frequency components around 0.02 cycles/beat because of the apnea repetition [22]. Other authors, like Acharya et al., indicate a range for this spectral information between 0.01 and 0.05 cycles/beat [19].

Therefore, it is necessary to find feature extraction techniques that enable us to obtain information about the periodicities taking place in the RR series. Linear analysis is a valid candidate for this purpose. It allows us to interpret the regular structure of the associated cardiovascular system, such as the frequency contents. Particularly, the use of power spectrum analysis can help us to understand the relationship between HRV and the neurocardiological system.

On the other hand, it is also known that the cardiovascular system and, by extension, the HRV, is considered dynamic, nonlinear, and nonstationary [23–25]. Hence, there are other aspects, such as the complex autonomic and respiratory control mechanisms that interact in the regulation of the cardiac function, that are better analyzed by nonlinear methods [23,25].

Several studies over the last 20 years have tried to determine the presence of OSA using features extracted from single-lead ECGs. Shinar et al. [8] studied the QRS complex changes and the spectral abnormalities in the HRV caused by apneas. De Chazal et al. [9] introduced a wide variety of time and spectral features based on heartbeat intervals and EDR. Mendez et al. [10] used a bivariate autoregressive model to evaluate beat-by-beat power spectral density of HRV and R-peak area. Khandoker et al. [11] employed wavelet based features of HRV and EDR as inputs to a support vector machine (SVM). Mendez et al. [12] investigated the possibility of using the empirical mode decomposition (EMD), comparing the results with those obtained through wavelet analysis (WA). Le et al. [13] employed SVM to determine the sleep apnea events based on the power spectral density (PSD) and Recurrence Quantification Analysis (RQA) features of the RR intervals. Nguyen et al. [14] applied RQA to HRV data, and for classification purposes they used SVM, neural network (NN), and a soft decision fusion rule to combine the results of these classifiers. Varon et al. [15] employed the standard deviation and the serial correlation coefficients of the RR interval time series, the principal components of the QRS complexes, and a feature that extracts the information shared between respiration and heart rate using orthogonal subspace projections. Gutiérrez et al. [16] assessed the ability of spectral entropy (SE) and multiscale entropy (MsE) to characterize SAHS in HRV recordings and evaluated the differences in the analysis depending on the gender. Song et al. [17] proposed an OSA detection approach based on ECG signals by considering temporal dependence within segmented signals using a discriminative hidden Markov model (HMM). Sharma et al. [18] approximated each QRS complex of the ECG signal using a linear combination of the lower order Hermite basis functions and the coefficients of the Hermite expansion were used for classification purposes.

Despite the fact that a lot of work has been done using the analysis of HRV in the context of apnea detection, until now there is no defined model that describes the complex dynamics in the cardiovascular system when apnea occurs. That is why we consider there is a margin for further studies to reach a better understanding of the underlying process and to explore new features which extract as much information as possible from the ECG.

In previous contributions [2,26–29], we introduced features, like Cepstrum Coefficients (CC) and Filterbanks (Fbank), to extract information related to frequency contents, and Detrended Fluctuation Analysis (DFA), to uncover nonlinear characteristics of the physiological process associated with sleep apnea. In this article we want to go a step further in the characterization of the OSA phenomenon, carrying out a systematic study combining these features (CC, Fbank and DFA), that, to the best of our knowledge, has never been done by other authors. This study allows us to discover the relative importance of each of the extracted features, as the main goal is the characterization of the underlying system from a cardiac rate point of view. This would allow us to enter this information into expert systems and, ultimately, contribute to describing the mechanisms regulating sleep apnea.

We also use a forward feature selection technique to detect the features that best discriminate between apneic and nonapneic minutes. Finally, we enter them into three different classifiers. In particular, we propose three statistical classification methods: Logistic Regression (LR), Linear Discriminant Analysis (LDA) and Quadratic Discriminant Analysis (QDA). All the possible combinations of feature extraction and classification strategies allow us to pinpoint the one that performs best in the quantification process, thus revealing the features with the highest discriminant capacity for apnea screening purposes in a multivariate analysis.

In this work, we classify in two ways: per-segment and per-recording. In the per-segment classification, also called quantification, the binary classifier decides whether the evaluated minute shows apnea or not. In the per-recording classification, a global score is defined for each subject to establish whether it is OSA-diagnosed or healthy, based on the results obtained in the quantification.

In the experiments we use two databases to give the results a more generalizable character, so that conclusions would not be limited by database variability.

2. Methods

2.1. Databases

Two databases have been used to carry out all the experiments: the Apnea-ECG Physionet database [30], hereinafter referred to as Physionet database, provided by Prof. Dr. Thomas Penzel for Computers in Cardiology Challenge 2000, and the HuGCDN2014 database, provided by the Dr. Negrín University Hospital (Las Palmas de Gran Canaria, Spain). Neither of them discriminates between apnea and hypopnea, all are considered apneas.

Physionet is a widely used database, made up of 70 electrocardiogram recordings, each containing a single ECG signal and its corresponding score, which indicates the presence or absence of apnea every minute. It is digitized at 100 Hz with 12-bit resolution, and lasts about 8 h (from

401 to 578 min). The labelling process was done by a human expert based on other respiratory signals recorded simultaneously.

The recordings are divided into two equally sized sets, a learning set (L) and a test set (T). Based on the amount of minutes with apnea of each subject, the database is divided into 3 groups: 1) GROUP A: includes the recordings with at least 100 min with apnea. L-set and T-set both contain 20 recordings of this group. 2) GROUP B: includes recordings with a number of apnea minutes between 5 and 99. L-set and T-set both contain 5 recordings of this group. 3) GROUP C: the recordings included in this group have fewer than 5 min with apnea. L-set and T-set both contain 10 recordings of this group.

The other database used in the experiments is HuGCDN2014. It was provided by the sleep unit of the Dr. Negrín University Hospital and contains recordings of 77 subjects, each containing the ECG signal, digitized at 200 Hz. Every minute was labeled by an expert based on the simultaneous polysomnography, indicating the presence or absence of apnea. There are two groups: 1°) CONTROL: Forty healthy subjects with an AHI lower than 5.2°) APNEA: Thirty-seven OSA patients with an AHI higher than 25. The learning set (L) is made up of the recordings of 20 control subjects and 18 OSA patients. The rest belong to the test set (T).

2.2. Preprocessing of the signal

The Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology defined, in order to standardize physiological and clinical studies, the guidelines for HRV analysis [31]. They suggest using short-term recordings of 5 min taken under physiologically stable conditions. In particular, for very low frequencies (VLF) components, like the CVHR, they recommend avoiding segments of less than 5 min. So, the single ECG signal is divided into 5-min frames, that are shifted in time in increments of 1 min. This frame length allows us to balance stationarity and good spectral resolution. The sliding step of 1 min is suitable to identify the CVHR which ranges from 20 to 60 s [13]. The quantification obtained for each segment is assigned to the central minute.

During the preprocessing each frame is band-pass filtered between 20 and 35 Hz and then it is full wave rectified and low-pass filtered to 12.5 Hz. An interval of values is set around a relative maximum of the output signal, locating the R-peak as the maximum value of the ECG signal within that range. The RR interval series is constructed as a series of time differences between the successive heart beats.

Once RR series are obtained, an adaptive filtering procedure for automatic artifact removal is applied [32]. It is based on the interval filter described by Wessel et al. [33]. The filtering algorithm consists of three sub-procedures: (i) the removal of obvious recognition errors, (ii) the adaptive percent-filter, and (iii) the adaptive controlling filter. This is necessary, as artefacts and ectopic values often corrupt the analysis of HRV. The advantage of this method is the spontaneous adjustment of the system coefficients to sudden changes in the series.

2.3. Features obtained from RR series

After this processing, we extract the features of each frame following different strategies. The goal is to compare the results obtained when the quantification of sleep apnea is performed by Cepstrum Coefficients (CC), Filter Banks (Fbank), Detrended Fluctuation Analysis (DFA) or a combination of the three. The main concepts of the different feature extraction techniques used in the article are briefly explained below.

2.3.1. Cepstrum coefficients

Real cepstrum coefficients have been obtained from the original cepstrum equation (equation (1)). It is the result of taking the inverse Fourier transform of the logarithm of the magnitude of the RR spectrum. The real cepstrum uses only the information of the magnitude of the spectrum and makes it possible to obtain information about the spectrum envelope and the harmonic components.

$$c(\tau) = real\left(F^{-1}(log(|F(x(n))|))\right) \tag{1}$$

In the experiments, once the cepstrum coefficients are obtained from the RR intervals, we take the first 20 elements (Fig. 1), as they seem to contain enough relevant information of the underlying system [28]. As Fig. 1 shows, the dynamic range of the first CC is much greater than in the other CC's. To avoid it, we use standardization on the data set and transform it to have zero mean and unit variance.

2.3.2. Filter banks

A Filter Bank is an example of a frequency-domain analysis of a signal. First, it is necessary to obtain the periodogram (equation (2)), that is a good estimator of the power spectral density of the signal.

$$\widehat{P}(k) = \frac{1}{N} |X_N(k)|^2$$
⁽²⁾

 $X_N(k)$ is the Discrete Fourier Transform (DFT).

After estimating the periodogram, the signal is introduced into M equally-spaced filters. The outcomes of the filters are an estimation of the power in each frequency band, which cover a range defined by a lower limit [$(0.5/34)*(n^{\circ}$ Fbank-1)] and an upper limit [$(0.5/34)*(n^{\circ}$ Fbank)]. That is, we obtain as many parameters as filters are in the bank. In our experiments, we decided to work with 34 filters, as we consider it is sufficient to analyze the very low frequency (VLF, 0.003–0.04 Hz), the low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and the high frequency (HF, 0.15–0.4 Hz), with enough resolution. In this way, we are able to study the spectral information related to CVHR, and the components related to the RSA [29].

2.3.3. Detrended Fluctuation Analysis (DFA)

DFA is a useful technique to study signals or derived time series that appear to be long-memory processes. It is a scaling analysis method that provides a simple quantitative parameter to represent the autocorrelation properties of a signal [34]. Peng et al. first introduced it in 1995 [35]. An important consideration is that it can be applied to non-stationary signals so that it can be useful in non-stationary segments of signals. Another important characteristic of DFA is the capacity of avoiding spurious detection of long-range correlations in the heartbeat time series that are an artifact of non-stationarity [21]. Due to these properties, we think that this variable can be useful to characterize the physiological process associated with OSA and to detect breathing pauses. In previous studies, several authors have introduced DFA in the analysis of biomedical signals [21,34–39].



Fig. 1. Cepstrum coefficients obtained for two 5-min data windows (nonapnea/ apnea minute).

The DFA was applied to the RR series, and the algorithm used to calculate the DFA parameters was as follows:

1 Determine the profile of the RR interval of length *N*, B(k), where \overline{B} is the mean value:

$$Y(i) = \sum_{k=1}^{i} (B(k) - \overline{B}); i = 1, ..., N$$
(3)

- 2 Divide the profile into $N_t = int (N/t)$ segments of equal-length *t*. As it is possible that the length *N* is not a multiple of time scale *t*, so that some samples of the end of the profile could not be included, the segmentation is performed twice, from the beginning to the end and vice versa, so that $2N_t$ segments are finally calculated.
- 3 Subtract the local trend for each segment. Local trend is calculated using a least-square fit of the data. Then, determine the variance of each segment v, $v = 1, ..., N_t$.

$$F_t^2(v) = \frac{1}{t} \sum_{t=1}^t \left[Y((v-1)t+i) - p_v(i) \right]^2$$
(4)

4 Finally, the fluctuation function F(t) is calculated averaging over all segments and then taking the square root. Steps 2 to 4 are repeated for different time scales *t*, in order to establish a relationship between F(t) and the length of the segment (*t*).

$$F(t) = \sqrt{\frac{1}{2N_t} \sum_{\nu=1}^{2N_t} F_t^2(\nu)}$$
(5)

In Fig. 2, there is an example of application of the DFA. It represents the RR interval series for a frame, its integrated version corresponding to expression (3), and the trends estimated in each segment for two different time scales t (t = 40 and t = 150).

DFA parameters of RR-series are approximated by power-law [34,35,37,39] and if the data are long-range power-law correlated, F(t) increases for large values of t, as a power law:

$$F(t) \sim t^{\alpha}$$
 (6)

where α is called the scaling exponent. The scaling exponent is also the slope of the line relating log *F*(*t*) to log *t*. For uncorrelated data, $\alpha = 0.5$. In short-term correlations, $\alpha > 0.5$ for small *t*, whereas in long-range



Fig. 2. Steps followed in the Detrended Fluctuation Analysis. (A) The interbeat interval (RR) series for a 5-min frame. (B) The integrated time series corresponding to equation (3), where B(k) is the RR series shown in (A). The vertical dotted lines show the limit between adjacent segments (t = 40). The dashed curves represent the trend estimated in each segment. (C) The same as (B) with t = 150.

correlations, $\alpha > 0.5$ for large *t*.

In the experiments, we wanted to distinguish between short-range and long-range correlations. That is why we use two scaling exponents: α_1 measures the short-range correlations, for time scales *t* between 10 and 40 beats and α_2 detects long-range correlation, using time scales *t* between 70 and 194. These boundaries have been used in previous work [21,29] with only one exception, the upper boundary for *t* in α_2 . We calculate both α values in interbeat interval (RR) series of 5-min frames and their length does not allow us to use segments longer than 194 in all cases. Penzel et al. [21] point out the reasoning associated to the selection of these boundaries. The differences in the time scaling properties can help us to discriminate healthy and pathologic data sets. In both cases, data were fitted to a second-order polynomial.

In Fig. 3, a double logarithmic graph $\log(F(t))$ vs $\log(t)$ is shown, where the fluctuation function F(t) is plotted as a function of segment size t. The representation corresponds to the scaling analysis of the interbeat interval (RR) series in two 5-min frames, for an apneic and a nonapneic minute. The slope of the lines determines the scaling exponent (short-range scaling exponent α_1 and long-range scaling exponent α_2).

2.4. Classifiers

Binary classification is done on a minute by minute basis, where the classifier decides whether the evaluated minute shows apnea or not. The methods proposed for the quantification of apnea minutes are based on Linear Discriminant Analysis (LDA), Quadratic Discriminant Analysis (QDA) and Logistic Regression (LR), as these classifiers balance performance, complexity and interpretation.

2.4.1. LDA and QDA

LDA [40] is based on a parametric model with adjustable parameters that are obtained with the learning set. Once this first step is fulfilled, we are able to map the input features to the output classes.

A class-dependent multivariate Gaussian distribution is assumed for the features:

$$f_k(x) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{p}{2}} |\Sigma_k|^{\frac{1}{2}}} e^{\frac{1}{2}(x-\mu_k)^T \Sigma_k^{-1}(x-\mu_k)}$$
(7)

where μ_k and Σ_k are the mean vector and covariance matrix of each class k (apnea and nonapnea).

In the case of LDA, it is considered that both classes have the same covariances ($\Sigma_k = \Sigma$) and it is possible to define a linear boundary



Fig. 3. Comparison of the scaling analysis for the interbeat interval (RR) series of a 5-min frame in presence/absence of apnea.

between the classes as:

$$\delta_k(x) = x^T \Sigma^{-1} \mu_k - \frac{1}{2} \mu_k^T \Sigma^{-1} \mu_k + \log \pi_k$$
(8)

where π_k is the prior probability of class *k*.

The parameters of the Gaussian distributions will be estimated using the learning data:

$$\widehat{\pi}_k = N_k / N \tag{9}$$

where N_k is the number of class-k observations.

$$\widehat{\mu}_k = \sum_{g_i = k} x_i / N_k \tag{10}$$

$$\widehat{\Sigma} = \Sigma_{k=1}^{K} \Sigma_{g_i=k} (x_i - \widehat{\mu}_k) (x_i - \widehat{\mu}_k)^T / (N - K)$$
(11)

The LDA will classify 1 min as apnea if:

$$x^{T} \widehat{\Sigma}^{-1} (\widehat{\mu}_{ap} - \widehat{\mu}_{nap}) > \frac{1}{2} \mu_{ap}^{T} \widehat{\Sigma}^{-1} \widehat{\mu}_{ap} - \frac{1}{2} \mu_{nap}^{T} \widehat{\Sigma}^{-1} \widehat{\mu}_{nap} + \log\left(\frac{N_{nap}}{N}\right) - \log\left(\frac{N_{ap}}{N}\right)$$
(12)

where N_{ap} and N_{nap} are the number of apnea and nonapnea observations.

If the covariance matrices (Σ_k) are not considered to be the same, we get quadratic discriminant functions. The boundary region is defined as:

$$\delta_k(x) = -\frac{1}{2} \log |\Sigma_k| - \frac{1}{2} (x - \mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (x - \mu_k) + \log \pi_k$$
(13)

2.4.2. Logistic Regression

The third and last classifier proposed is Logistic Regression (LR), as it is considered a good predictor. In LR, the probability of apnea class is defined by p_{ap} :

$$p_{ap} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_p X_{ip})}}$$
(14)

where $X_{i1}, ..., X_{ip}$ represent the input feature vector in the instant *i* and β_{0} , ..., p are the coefficients that fit the model. In order to optimize the classifier performance, we establish a threshold based on this probability.

2.5. Feature selection technique

In order to obtain a feature subset that reduces the dimensionality and maximizes the accuracy of the learning algorithm, a 250 repeated random sub-sampling validation is used. The number of repetitions allows us to obtain stable results in all cases under study. This process uses only the learning set (L). On each iteration a random partition of half of the feature vectors is used for training, and the rest for validation. The algorithm avoids feature vectors from one patient being simultaneously in both the training set and the validation set.

The feature selection process is performed in two phases. In a first step, for each iteration, a sequential forward feature selection method returns (based on the classifier performance) the optimal feature set, corresponding to the maximum accuracy in the validation. We rank the features according to the number of times they are included in the selected feature subset.

In the second step, also repeated 250 times, the error rate is obtained for an increasing number of features, that are entered in the same order as they appear in the ranking created in the first step. This allows us to analyze the evolution of the average misclassification error, obtained for the validation data, according to the number of features. The final selected features in the process will be those that produce the minimum average misclassification error. In all cases, the number of features selected is smaller than the original number of features. This process allows us to extract the variables that best describe the RR pattern in OSA.

3. Results

The general goal of all data analysis presented in this article is to evaluate the performance of different strategies to carry out the extraction of features from the RR-series obtained from single-lead ECG signals, and the classification of every feature vector, each corresponding to 1 min, as apnea or normal. In this way, we try to further our knowledge of the underlying physiological system.

3.1. Per-segment classification and feature selection

As we outlined in the section on feature extraction, we use features obtained from the spectral (Fbank) and cepstral (CC) analysis, and DFA variables. As a last test, all variables are put together. In particular, we use: CC, Fbank, DFA, CC + DFA, Fbank + DFA and Fbank + CC + DFA. In general, the aim is to evaluate the system's performance when different types of features individually quantify apnea minutes, and to analyze whether their combination enriches the feature vector and indirectly improves the system's performance. The features obtained in this way are entered into three different classifiers: LDA, QDA and LR. All the combinations and the results obtained for each of them in the test sets (T), are shown in Tables 1 (Physionet) and 2 (HuGCDN2014). Tables 3 and 4 contain the first 10 selected features, shown in order of appearance in the ranking vector described in Section 2.5, in Physionet and HuGCDN2014, respectively. In Physionet, Group A and C training recordings (L-set) have been used during the learning process, leaving out group B. The classification accuracy and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, known as AUC, are used to evaluate the system's performance. Results were obtained for the ROC curve's cut-off point, where the sum of sensitivity and specificity was maximized. Fig. 4 shows, for the best combinations of feature extraction and classification strategy, the ROC curves for test in both datasets, obtained when the detection threshold is changing.

Results show that, regardless of the database used in each case, the best quantification is always achieved when we combine the three types of features: CC, Fbank and DFA. The only difference is that in Physionet we reach the best values (Acc.: 84.76%; sensitivity: 81.45%; specificity: 86.82%, AUC: 0.92) using the QDA classifier, whereas in HuGCDN2014, the best results (Acc.: 81.96%; sensitivity: 70.95%; specificity: 85.47%; AUC: 0.87) are obtained by the LDA classifier. These results suggest that there is relevant spectral and cepstral information in the signal, as well as short-term correlations, that play an important role in the classification task.

As far as the feature selection is concerned, in Section 2.5 we explained the method used to reduce the final number of features to improve the system's performance. Fig. 5 relates the evolution of the averaged misclassification error to the number of selected features for the best cases in the corresponding databases. The horizontal dotted line represents the misclassification error obtained without feature selection. We highlight the points with the minimum classification error, and the number of features in the x-axis of these points is the number that appears in the third column of the result tables (Tables 1 and 2).

But the decrease of features differs greatly depending on the case. In Tables 1 (Physionet) and 2 (HuGCDN2014), we can see the original number of features (N(or.)) and the reduced ones (N(red.)). The only cases where no reduction is proposed by the feature selection process is when the feature vector is only made up of the DFA variables. In these cases, we can find accuracy and AUC values that are below the results obtained when these variables (α_1 and α_2) are combined with the Fbank and CC coefficients.

The last three cases show the highest decrease of feature numbers, when all variables (Fbank, CC and DFA) are combined in the feature vector. There we find the highest mean reduction (89.9% in Physionet

Table 1

Per-segment and per-recording performance in terms of feature types, classifiers and number of features, in Physionet. The per-segment analysis was performed using the whole T set (35 recordings), whereas for the per-recording analysis, the five subjects of group B were discarded.

	N(or.)	N(red.)	Per-segmen	Per-segment				Per-recording				
			ACC.	SENS.	SPEC.	AUC	ACC.	SENS.	SPEC.			
CC + LDA	20	16	77.01	69.85	81.46	0.84	76.67	80.00	70.00			
CC + QDA CC + LR	20 20	15 18	79.27 78.16	77.54 73.04	80.36 81.35	0.88 0.85	93.33 83.33	95.00 85.00	90.00 80.00			
Fbank + LDA	34	13	80.01	78.44	80.99	0.87	90.00	90.00	90.00			
Fbank + QDA Fbank + LR	34 34	17 13	82.42 79.98	81.10 77.98	83.25 81.23	0.91 0.87	96.67 93.33	95.00 90.00	100.00 100.00			
CC + DFA + LDA	22	5	82.90	81.03	84.07	0.91	90.00	85.00	100.00			
CC + DFA + QDA CC + DFA + LR	22 22	7 5	82.48 82.62	76.44 77.49	86.24 85.81	0.90 0.90	90.00 86.67	85.00 85.00	100.00 90.00			
Fbank + DFA + LDA	36	6	81.66	79.41	83.07	0.89	93.33	90.00	100.00			
Fbank + DFA + QDA Fbank + DFA + LR	36 36	4 6	80.24 81.69	81.98 78.86	79.18 83.46	0.89 0.89	93.33 93.33	90.00 90.00	100.00 100.00			
DFA + LDA	2	2	80.08	83.92	77.73	0.88	93.33	90.00	100.00			
DFA + QDA DFA + LR	2 2	2 2	79.30 79.95	83.35 84.12	76.81 77.39	0.88 0.88	96.67 93.33	95.00 90.00	100.00 100.00			
*+LDA	56	7	83.80	81.79	85.07	0.92	96.67	95	100			
*+ QDA *+LR	56 56	3 7	84.76 83.57	81.45 80.80	86.82 85.30	0.92 0.91	96.67 93.33	95 90	100 100			

* Fbank(1 ... 34) + CC(35 ... 54) + α_1 (55) + α_2 (56).

(N(or.): original number of features, N(red.): number of selected features, ACC: Accuracy, SEN: Sensitivity, SPE: Specificity, AUC: area under the receiver operating characteristic (ROC) curve).

Table 2

Per-segment and per-recording performance in terms of feature types, classifiers and number of features, in HuGCDN2014. The analysis was performed using the whole T set (39 recordings).

	N(or.)	N(red.)	Per-segment				Per-recording				
			ACC.	SENS.	SPEC.	AUC	ACC.	SENS.	SPEC.		
CC + LDA	20	12	73.43	60.59	77.52	0.76	74.36	68.42	80.00		
CC + QDA	20	15	75.85	61.29	80.49	0.80	84.62	84.21	85.00		
CC + LR	20	14	74.93	57.63	80.45	0.76	74.36	63.16	85.00		
Fbank + LDA	34	4	77.61	74.69	78.54	0.84	89.74	94.74	85.00		
Fbank + QDA	34	3	76.34	67.89	79.04	0.81	89.74	94.74	85.00		
Fbank + LR	34	5	76.10	76.86	75.86	0.84	89.74	94.74	85.00		
CC + DFA + LDA	22	3	77.92	72.68	79.59	0.84	76.92	78.95	75.00		
CC + DFA + QDA	22	7	77.17	70.03	79.45	0.83	74.36	84.21	65.00		
CC + DFA + LR	22	3	78.29	71.97	80.31	0.84	76.92	78.95	75.00		
Fbank + DFA + LDA	36	13	76.42	80.32	75.18	0.86	84.62	94.74	75.00		
Fbank + DFA + QDA	36	5	75.71	82.13	73.66	0.86	87.18	94.74	80.00		
Fbank + DFA + LR	36	15	77.41	79.17	76.84	0.85	87.18	94.74	80.00		
DFA + LDA	2	2	75.10	74.93	75.15	0.83	82.05	94.74	70.00		
DFA + QDA	2	2	71.16	80.82	68.08	0.83	76.92	94.74	60.00		
DFA + LR	2	2	75.02	75.06	75.01	0.83	82.05	94.74	70.00		
*+LDA	56	7	81.96	70.95	85.47	0.87	87.18	78.95	95.00		
*+QDA	56	3	77.62	70.79	79.79	0.84	71.79	78.95	65.00		
*+LR	56	9	81.48	70.24	85.06	0.86	84.62	78.95	90.00		

* Fbank(1 ... 34) + CC(35 ... 54) + α_1 (55) + α_2 (56).

(N(or.): original number of features, N(red.): number of selected features, ACC: Accuracy, SEN: Sensitivity, SPE: Specificity, AUC: area under the receiver operating characteristic (ROC) curve).

and 88.7% in HuGCDN2014) and also the best results for both databases. In particular, for the best combinations in both databases (highlighted in bold), features are reduced from 56 to 3 in Physionet, and to 7 in HuGCDN2014, which represents a huge drop in both cases. Moreover, α_1 is always included, and α_2 discarded. These results are coherent with the scatter plots shown in Fig. 6, where α_1 and α_2 are represented, for apnea and nonapnea minutes, in both databases. The α values were calculated for all subjects of the datasets' test groups.

For the best cases in each database, boxplots with the selected features are also shown in Fig. 7 for Physionet and Fig. 8 for HuGCDN2014, where it is possible to observe the degree of dispersion of the features for apnea and nonapnea minutes.

3.2. Per-recording classification

Although the purpose of the study is the automatic classification of apneic events, the final goal of every PSG simplification approach is sleep apnea diagnosis. Therefore, the per-recording classification is performed according to the estimation of the AHI, derived from the number of apneic minutes per subject. In particular, the AHI is calculated computing the average number of minutes with apnea per hour, i.e. adding the total number of apnea minutes, dividing this number by the total number of minutes of the actual recording and multiplying the result by 60 [41].

The threshold to decide whether the subject belongs to the control or to the apnea group is defined for an estimated AHI of 15, a widely used value in the context of sleep apnea [42–44]. In Physionet, we discarded

Table 3

Chosen features after the feature selection process in Physionet.

CC + LDA CC + QDA	4 4	13 16	16 15	15 13	14 17	11 19	12 11	18 12	19 14	17 18
CC + LR	4	13	16	14	15	12	19	17	11	18
Fbank + LDA	2	3	4	1	14	23	22	16	24	6
Fbank + QDA	2	3	4	14	1	17	16	12	13	5
Fbank + LR	2	3	4	14	1	23	22	16	24	12
CC + DFA + LDA	21	22	1	2	3					
CC + DFA + QDA	21	1	22	19	4	16	17			
CC + DFA + LR	21	22	1	3	4					
Fbank + DFA + LDA	35	2	1	22	24	23				
Fbank + DFA + QDA	35	1	2	23						
Fbank + DFA + LR	2	35	1	22	24	23				
DFA + LDA	1	2								
DFA + QDA	1	2								
DFA + LR	1	2								
^a +LDA	55	2	35	1	22	24	42			
^a +QDA	55	1	35							
^a +LR	55	2	35	1	24	6	22			

 $^a\,$ Features 1 to 34 correspond to the Fbanks, features 35 to 54 to the CCs, feature 55 to α_1 and feature 56 to α_2

Table 4

Chosen features after the feature selection process in HuGCDC2014.

$\begin{array}{l} \text{CC} + \text{LDA} \\ \text{CC} + \text{QDA} \\ \text{CC} + \text{LR} \end{array}$	3 1 3	15 13 15	1 3 16	16 15 1	13 2 13	18 12 18	12 14 12	11 16 11	6 19 17	17 11 6
Fbank + LDA Fbank + QDA Fbank + LR	2 1 2	1 2 1	3 6 4	6 3	6					
$\begin{array}{l} CC + DFA + LDA \\ CC + DFA + QDA \\ CC + DFA + LR \end{array}$	22 1 21	21 21 22	1 22 1	5	13	19	8			
Fbank + DFA + LDA Fbank + DFA + QDA Fbank + DFA + LR	2 1 2	35 35 1	1 2 35	3 16 3	11 12 9	12 10	36 11	9 12	10 36	14 4
DFA + LDA DFA + QDA DFA + LR	2 2 2	1 1 1								
^a +LDA ^a +QDA ^a +LR	2 35 2	35 1 35	55 55 55	1 51	11 3	12 1	51 4	52	9	

^a Features 1 to 34 correspond to the Fbanks, features 35 to 54 to the CCs, feature 55 to α_1 and feature 56 to α_2 .



Fig. 4. ROC curves for test in both datasets, for the best combinations of feature extraction and classification strategy, obtained when the detection threshold is changing: (A) Physionet and (B) HuGCDN2014. The values obtained for the area under the curve are also shown in the legend.

the five patients of group B of the test set as indicated in the guidelines of the international competition jointly conducted by Computers in Cardiology and Physionet [7]. Results are shown in Tables 1 (Physionet) and 2 (HuGCDN2014). In the best quantification cases, the number of



Fig. 5. Evolution of averaged misclassification error to the number of selected features in (A) Physionet and (B) HuGCDN2014.



Fig. 6. Scatter plot of scaling components, α_1 and α_2 , for apnea minutes and nonapnea minutes of the T sets. (A) Physionet (35 recordings) and (B) HuGCDN2014 (39 recordings).



Fig. 7. Boxplot for the features selected in the best combination for Physionet.

global misclassification is one (out of 30 subjects) and five (out of 39 subjects) for Physionet and HuGCDN2014, respectively.

4. Discussion

This is the first study which systematically compares the system's performance for sleep apnea detection when spectral, cepstral and DFA variables, extracted from the HRV, are combined. In this section, we will focus on the physiological significance of the selected features, the limitations of the proposed method and the comparison with prior work.

4.1. Physiological significance of the selected features

The most important aspect, as far as the physiological interpretation is concerned, is the analysis of the feature selection done for each of the proposed combinations.

4.1.1. CC and CC + DFA

Focusing first in the CCs, it is remarkable that this analysis technique is suitable for detecting periodic structures in signals. Moreover, there is another key property of the cepstral analysis, often used in the context of speech, that allows us to separate the excitation from the transfer function of the system. The cepstral analysis is useful in this context as the low-frequency periodic excitation from the vocal cords and the formants of the vocal tract, are additive and in different regions in the quefrency domain. We can find parallels in the behavior of the RR-series [29]. There is a low frequency periodicity during apnea and a high frequency periodicity called Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) during normal breathing. We have applied this technique with good results in previous studies [26,27,29] to analyze the RR-series to detect periodicities during apnea episodes.

Analyzing the features selected using only CCs, we can observe that most of them are chosen, always including the first CC. If we focus on the coefficients that first appear in the list, we can see in Physionet that the 4th coefficient, related to the RSA component (0.25 cycles/beat), is especially important as it is always selected in first place. Next in ranking are coefficients 13, 14, 15 and 16, that are related to the low frequency fluctuation in breathing sleep pauses. These results agree with those obtained by Ravelo-García et al. [27]. In HuGCDN2014, outcomes are similar. In this case the 3rd coefficient and coefficients 15 and 16 are, in most cases, top. The interpretation would be the same as in Physionet.



Fig. 8. Boxplot for the features selected in the best combination for HuGCDN2014.

We can deduce that CCs around 4th and 15th contribute valuable information about the presence or absence of breathing pauses during sleep.

Things change significantly when we combine CCs with the DFA variables. The feature selection algorithm leaves out most of the CCs, except the first ones, which appear top, as well as both DFA variables, that are always chosen.

4.1.2. Fbank and Fbank + DFA

On the other hand, in the combinations where we introduce only Fbank, we can see in Physionet that the first selected Fbanks (2, 3 and 4) cover from 0.015 to 0.05 cycles/beat, which is in the range Acharya indicates [19], (0.01–0.05 cycles/beat) for the CVHR. Next in ranking, and almost as important, are, Fbanks 1 (up to 0.015 cycles/beat), the lowest part of the already appointed Acharya range, and 14 (around 0.2 cycles/beat), representing the RSA component. In HuGCDN2014, the two first Fbanks (spectral information up to 0.03 cycles/beat) are always selected first.

However, when Fbank and DFA variables are put together, in contrast to the behavior of the system with the CCs, α_1 is always chosen, but α_2 appears only twice in the HuGCDN2014 database, and not in the first positions. As far as the selected Fbank is concerned, the two first Fbanks occupy, in both databases, a privileged position in the list. This means that, when combining DFA features with Fbank, we reach the highest discriminant capacity using the information of the very low frequency (VLF), which is related to the frequency fluctuation in sleep apneas.

4.1.3. DFA

In Section 2.3.3, we showed (see Fig. 3) the scaling analysis of two 5min frames, representing an apneic and a nonapneic event. In the graphs, there is a difference in the scaling behavior when apnea occurs, but in both cases, the scaling exponents (α_1 and α_2) are greater than 0.5, the result of having short- and long-range correlations. Moreover, α_1 values are larger than α_2 . This means that there are stronger short-range than long-range correlations. These results are consistent with those obtained by Penzel et al. [21]. They applied DFA to HRV for sleep apnea detection, but considering the sleep stages. In particular, they also combined spectral analysis with DFA, but the spectral parameters they worked with were not the same as in our studies. Unlike in our analysis, they concluded that changes in HRV are better quantified by scaling analysis than by spectral analysis. They highlight that α_1 is related to the effect of breathing on heart rate and α_2 could be related to effects of slower brain functions such as sleep regulation on heart rate. In our work, this would justify the selection of α_1 as one of the most important features in the quantification process, as it is based on HRV.

When comparing the values, we can see that for the short-range correlations, represented by α_1 , the values during apnea minutes are

greater than for nonapnea minutes. That is, during apnea, there are higher correlations in the signal, which suggest a loss of complexity and more regularity in the system. These results are in line with other authors' findings, not only in the context of the cardiovascular system: Mendez et al. [22] refer to the HRV loss of complexity in sleep apnea, Javorka et al. [45] point out the complexity loss and simplification of heart-rate dynamics in patients with diabetes mellitus and Puthanmadam et al. [46] report an increasing degree of structural complexity in the EEG of normal subjects compared to those of patients with epilepsy. This suggests, in general, a tendency towards less complexity in unhealthy physiological systems.

We can also observe differences in the long-range scaling exponent α_2 between apnea and nonapnea minutes, and in this case we find the 'crossover phenomena' suggested by Peng et al. [35], associated with a change in short and long-range scaling exponents. The values obtained are consistent with those presented by Ivanov et al. [47] for sleeping subjects.

4.1.4. CC + Fbank + DFA

Finally, we focus on the last three lines of the respective tables, where all the available information (CC, Fbank and DFA variables) is included and the best results are obtained. The feature selection process yielded quite robust results as similar features were selected, regardless of the database. The three variables that appear to carry significant information for the quantification process are: the first Fbank, the first CC and α_1 . The second Fbank is also chosen when LDA and LR are the classifiers. This fact reinforces the previous theory where we set out that each of the proposed feature extraction techniques (Fbank, CC and DFA) contributed to the increase of classification accuracies and AUCs with valuable and complementary information of the heart rhythm behavior in the context of apnea. This result was foreseeable after analyzing the cases where we put together Fbank with DFA, and CC with DFA, and support the idea that the system generating the analyzed signal presents linear and nonlinear characteristics.

The fact that in the spectral features the first elements were selected, reinforces the theory that, in the very low spectrum frequencies (around 0.02 cycles/beat), we can find important information for classification purposes. That is, after combining linear and nonlinear features, the information of RSA (0.25 cycles/beat) is discarded. This highlights the superiority of the very low frequency spectral component, which reflects the rhythm of apnea repetition. This, in turn, agrees with the conclusions reached by Mendez et al. [12,22]. Therefore, we can conclude that the information carried by these variables is relevant for the description of the physiological process.

The fact that in all cases where α_1 is contained in the feature vectors, it is selected after the feature selection process, agrees with the results obtained by Ravelo-García et al. [29]. However, α_2 was always discarded.

This could be due to its poor discriminant capacity in the context of HRV, but we could also presume that the frames are not long enough to reflect long range correlations. These results agree with those obtained by Penzel et al. [21], who stated that short-range correlations appear to be much more discriminant than long-range correlations, and with results shown in Fig. 6.

If we analyze Tables 3 and 4 globally, we can deduce that the relative importance of the different features in the classification task depends on their association in the vector, but finally, when we combine all the variables, the results are conclusive. Regardless of the database, the combination of spectral and cepstral information (Fbank and CC) and information about short-range correlations, provided by α_1 (DFA), gives us the best discriminant capacity and best describes the underlying physiological process.

4.2. Limitations of the proposed method

Despite its contributions, some limitations need to be pointed out in this study. One of the databases employed for the analysis was the widely used Physionet database, which presents some drawbacks, e. g. a restricted number of subjects, whose age ranges from 27 to 63, or a small number of women included in the dataset (7 women and only one OSA diagnosed). The latter is especially important as, according to recent studies [16], there are potential gender differences in HRV sleep apnea information. In future studies, this consideration should be taken into account for a differentiated learning and validation process. Moreover, it would be desirable to include in the database apneic patients with various cardiovascular disorders, what would probably have an impact on the system's performance. Thus, for a clinical validation of the proposed approach, a larger database, including older participants, a higher number of women, and cardiac patients, would be necessary. As far as the HuGCDN2014 is concerned, the lack of subjects representing mild and moderate OSA patients in the database is also a limitation that should be taken into consideration.

4.3. Comparison with prior work

The performance of the OSA classification approach proposed in this article is compared with existing works in the literature. Table 5 shows a selection of the most representative methods that employ the widely used Physionet database with the results obtained for per-segment and perrecording classification, as for meaningful comparison, results obtained from the same database have to be compared.

Unlike other comparative studies, particular relevance is given to the number of features and the number of recordings used in the experiments. As shown in Table 5, Mendez et al. [12,22] obtain high accuracies. However, they discard in the process 20 recordings that do not satisfy certain criteria of data quality. So, their method requires high-quality

Table 5

Comparison of per-segment and per-recording OSA detection results on Physionet database.

datasets, that are not normally available, as physiological signals are, by nature, noisy. In this regard, our method is more robust because it does not require a preselection of high quality data.

Other remarkable outcomes are those reached by Schrader et al. [48], de Chazal et al. [9], Karandikar et al. [41] and Nguyen et al. [14]. In all these studies, the main weakness is the high-dimension feature space, over 20. From Table 5 we can conclude that the proposed method gives better per-segment accuracies than the most recent literature. There is only one exception, the method presented by Song et al. [17]. They obtained a per-segment accuracy slightly higher than in the proposed approach, namely 86.2%, but applying 9 features. Moreover, in their method they derive two signals from the ECG, RR and EDR, like Varon et al. [15]. However, in our approach, only the RR interval series is obtained from the ECG, thus simplifying the preprocessing stage. So, we consider our results very promising. Equivalent or better performance is reached compared to other methods existing in the recent literature at reduced computational cost, as only 3 features are required, i.e. to the best of our knowledge, the least amount of features ever used in this context.

As far as the per-recording accuracies are concerned, our proposed algorithm provides results comparable to those obtained by different methods in the state of the art. In particular, only one recording out of 30 is misclassified.

In summary, results indicate that the use of single-lead ECGs can reach good accuracies in the detection of sleep apnea. Nevertheless, there is still margin for further improvement of the global system performance, e.g. applying other pattern recognition methods and classifier combination rules, trying other feature selection algorithms and comparing the results, or introducing more powerful feature selection methods, such as Genetic Algorithms, Ant Colony Algorithm or Simulated Annealing.

5. Conclusions

This paper presents a methodology for the automatic detection of sleep apnea from single – lead ECG. Only 3 features, derived from RR interval series, allow us to reach performances that are comparable or better than those reported in the literature for fully automated algorithms. Thus, we have been able to characterize the underlying process from a cardiac rate point of view combining a very small number of features, originating from different domains. In particular, results suggest that the first two Fbanks, the first CC and the first DFA coefficient are of special interest when extracting relevant discriminative information for apnea screening purposes. Moreover, according to the used classifiers, our system shows a good performance/complexity ratio that makes it interesting for HW implementation. In particular, in Physionet, the accuracy achieved by the proposed algorithm is 84.76% for per-segment classification and 96.67 for per-recording classification. In HuGCDN2014, results are 81.96% and 87.18%, respectively. According

Method		$Year \qquad N^o \ of \qquad \qquad N^o \ of \qquad \qquad$		Per-segm	ent		AUC	Per-recording	
		recordings	features	Acc(%)	Sen(%)	Spe(%)		Acc.(%)	
Spectral features and LDA [48]	2000	70	30	88.31	_	_	-	93.3	
Temporal and spectral RR and EDR features and LDA [9]	2003	70	88	90	86.4	92.3	-	100	
Sample entropy, spectral features [49]	2007	70	6	72.9	72.2	73.3	-	90	
Temporal and spectral features from RR and QRS area and kNN [22]	2009	50	10	88	85	90	-	100	
WA and QDA [12]	2010	50	10	89.07	90.37	86.37	-	100	
RQA of HRV and EDR, and Autoeural model [41]	2013	70	21	88.06	91.93	85.84	-	-	
RQA and soft decision fusion rule (SVM and NN) [14]	2014	70	72	85.26	86.37	83.47	-	-	
			33	84.19	85.81	81.69			
Principal components of QRS and orthogonal subspace projections (LS-	2015	70	6	84.74	84.71	84.69	0.88	100	
SVM) [15]									
HMM and SVM [17]	2016	70	9	86.2	82.6	88.4	0.94	97.1 ^a	
Hermite basis functions and LS-SVM [18]	2016	70	5	83.8	79.5	88.4	0.83	97.14 ^a	
Filterbank, Cepstrum, DFA and QDA (our approach)	2017	70	3	84.76	81.45	86.82	0.92	96.67	

^a Group B of the test set is included.

to the accuracy rates obtained in our experiments, we can say they are in the confidence interval of agreement among experts (85%). The fact that in the experiments the results obtained for two different databases were very similar, supports that the conclusions reached are potentially generalizable, and would not be limited by database variability, something we consider a contribution with respect to other state of the art articles. Hence, these results indicate that the use of single-lead ECG signals can achieve good accuracies in the detection of sleep apnea and encourages the development of home-based OSA screening devices.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgements

We would like to thank the staff of the Dr. Negrín University Hospital Sleep Unit for their support in the acquisition of the data, as well as to Ubay Casanova for his collaboration in the first field experiments. This work was partially supported by Cátedra Telefónica, Universidad de Las Palmas deGran Canaria 2013.

References

- P. Peppard, T. Young, J. Barnet, M. Palta, E. Hagen, K. Hla, Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults, Am. J. Epidemiol. 177 (9) (2013) 1006–1014.
- [2] A. Ravelo-García, J. Kraemer, J. Navarro-Mesa, E. Hernández-Pérez, J. Navarro-Esteva, G. Juliá-Serdá, et al., Oxygen saturation and RR intervals feature selection for sleep apnea detection, Entropy 17 (5) (2015) 2932–2957.
- [3] E. Phillipson, Sleep apnea a major public health problem, N. Engl. J. Med. 328 (17) (1993) 1271–1273.
- [4] R.B. Berry, R. Budhiraja, D.J. Gottlieb, D. Gozal, C. Iber, V.K. Kapur, ..., S. Redline, Rules for scoring respiratory events in sleep: updateof the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events:deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine, J. Clin. SleepMed. JCSM Off. Publ. Am. Acad. SleepMed. 8 (5) (2012) 597.
- [5] M. Bonnett, D. Carley, M. Carskadon, EEG arousal: scoring rules and examples: a preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American Sleep Disorders Association, Sleep 15 (1992) 173–184.
- [6] S. Verhulst, First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing, Archives Dis. Child. 91 (3) (2006) 233–237.
- [7] T. Penzel, J. McNames, P. de Chazal, B. Raymond, A. Murray, G. Moody, Systematic comparison of different algorithms for appoea detection based on provide the second secon
- electrocardiogram recordings, Med. Biol. Eng. Comput. 40 (4) (2002) 402–407.
 [8] Z. Shinar, A. Baharav, S. Akselrod, Obstructive sleep apnea detection based on electrocardiogram analysis, in: Computers in Cardiology 2000, IEEE, 2000,
- pp. 757–760.[9] P. de Chazal, C. Heneghan, E. Sheridan, R. Reilly, P. Nolan, M. O'Malley, Automated
- processing of the single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnoea, IEEE Trans. Biomed. Eng. 50 (6) (2003) 686–696.
 [10] M. Mendez, D. Ruini, O. Villantieri, M. Matteucci, T. Penzel, S. Cerutti, et al.,
- Detection of sleep apnea from surface ECG based on features extracted by an autoregressive model, in: Engineering in Medicine and Biology Society 2007, IEEE, 2007, pp. 6105–6108.
- [11] A. Khandoker, M. Palaniswami, C. Karmakar, Support vector machines for automated recognition of obstructive sleep apnea syndrome from ECG recordings, IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. 13 (1) (2009) 37–48.
- [12] M. Mendez, J. Corthout, S. Van Huffel, M. Matteucci, T. Penzel, S. Cerutti, et al., Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis, Physiol. Meas. 31 (3) (2010) 273–289.
- [13] T. Le, C. Cheng, A. Sangasoongsong, S. Bukkapatnam, Prediction of sleep apnea episodes from a wireless wearable multisensor suite, in: Point-of-Care Healthcare Technologies (PHT) 2013, IEEE, 2013, pp. 152–155.
- [14] H. Nguyen, B. Wilkins, Q. Cheng, B. Benjamin, An online sleep apnea detection method based on recurrence quantification analysis, IEEE J. Biomed. health Inf. 18 (4) (2014) 1285–1293.
- [15] C. Varon, A. Caicedo, D. Testelmans, B. Buyse, S. Van Huffel, A novel algorithm for the automatic detection of sleep apnea from single-lead ECG, IEEE Trans. Biomed. Eng. 62 (9) (2015) 2269–2278.
- [16] G. Gutiérrez-Tobal, D. Álvarez, J. Gomez-Pilar, F. del Campo, R. Hornero, Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women, Entropy 17 (1) (2015) 123–141.
- [17] C. Song, K. Liu, X. Zhang, L. Chen, X. Xian, An obstructive sleep apnea detection approach using a discriminative hidden Markov model from ECG signals, IEEE Trans. Biomed. Eng. 63 (7) (2016) 1532–1542.

- [18] H. Sharma, K. Sharma, An algorithm for sleep apnea detection from single-lead ECG using Hermite basis functions, Comput. Biol. Med. 77 (2016) 116–124.
- [19] U. Acharya, K. Joseph, N. Kannathal, C. Lim, J. Suri, Heart rate variability: a review, Med. Biol. Eng. Comput. 44 (12) (2006) 1031–1051.
- [20] C. Guilleminault, R. Winkle, S. Connolly, K. Melvin, A. Tilkian, Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome, Lancet 323 (8369) (1984) 126–131.
- [21] T. Penzel, J. Kantelhardt, L. Grote, J. Peter, A. Bunde, Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea, IEEE Trans. Biomed. Eng. 50 (10) (2003) 1143–1151.
- [22] M. Mendez, A. Bianchi, M. Matteucci, S. Cerutti, T. Penzel, Sleep apnea screening by autoregressive models from a single ECG lead, IEEE Trans. Biomed. Eng. 56 (12) (2009) 2838–2850.
- [23] M. Tayel, E. AlSaba, Review: nonlinear techniques for analysis of heart rate variability, Int. J. Res. Eng. Sci. (IJRES) 4 (2) (2016) 45–60.
- [24] D. Christini, K. Stein, S. Markowitz, S. Mittal, D. Slotwiner, M. Scheiner, et al., Nonlinear-dynamical arrhythmia control in humans, Proc. Natl. Acad. Sci. 98 (10) (2001) 5827–5832.
- [25] J. Zbilut, N. Thomasson, C. Webber, Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals, Med. Eng. Phys. 24 (1) (2002) 53–60.
- [26] A. Ravelo-García, J. Navarro-Mesa, S. Martín-González, E. Hernández-Pérez, P. Quintana-Morales, I. Guerra-Moreno, et al., Cepstrum coefficients of the RR series for the detection of obstructive sleep apnea based on different classifiers, EUROCAST 2013 (2013) 266–271.
- [27] A. Ravelo-García, J. Navarro-Mesa, E. Hernández-Pérez, S. Martín-González, P. Quintana-Morales, I. Guerra-Moreno, et al., Cepstrum feature selection for the classification of sleep apnea-hypopnea syndrome based on heart rate variability, in: Computers in Cardiology 2013, IEEE, 2013, pp. 959–962.
- [28] A. Ravelo-García, J. Navarro-Mesa, U. Casanova-Blancas, S. Martin-Gonzalez, P. Quintana-Morales, I. Guerra-Moreno, et al., Application of the permutation entropy over the heart rate variability for the improvement of electrocardiogrambased sleep breathing pause detection, Entropy 17 (3) (2015) 914–927.
- [29] A. Ravelo-García, U. Casanova-Blancas, S. Martín-González, E. Hernández-Pérez, I. Guerra-Moreno, P. Quintana-Morales, et al., An approach to the enhancement of sleep apnea detection by means of detrended fluctuation analysis of RR intervals, in: Computers in Cardiology 2014, IEEE, 2014, pp. 905–908;
 [30] T. Penzel, G. Moody, R. Mark, A. Goldberger, J. Peter, The apnea-ECG database, in: Computers in Cardiology 2000, IEEE, 2000, pp. 255–258.
- [31] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Head rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 93 (1996) 1043–1065.
- [32] N. Wessel, A. Voss, H. Malberg, C. Ziehmann, A. Shirdewan, U. Meyerfeldt, et al., Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data, Herzschrittmachertherapie Elektrophysiol. 11 (3) (2000) 159–173.
- [33] N. Wessel, A. Voss, J. Kurths, P. Saparin, A. Witt, H.J. Kleiner, et al., Renormalised entropy: a new method of nonlinear dynamics for the analysis of heart rate variability, in: Computers in Cardiology 1994, IEEE, 1994, pp. 137–140.
- [34] A. Golińska, Detrended fluctuation analysis (DFA) in biomedical signal processing: selected examples. Studies in Logic, Gramm. Rhetor. 29 (2012) 107–115.
- [35] C. Peng, S. Havlin, H. Stanley, A. Goldberger, Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series, Chaos An. Interdiscip. J. Nonlinear Sci. 5 (1) (1995) 82–87.
- [36] J. Lee, D. Kim, I. Kim, K. Park, S. Kim, Detrended fluctuation analysis of EEG in sleep apnea using MIT/BIH polysomnography data, Comput. Biol. Med. 32 (1) (2002) 37–47.
- [37] P. Absil, R. Sepulchre, A. Bilge, P. Gérard, Nonlinear analysis of cardiac rhythm fluctuations using DFA method, Phys. A Stat. Mech. Appl. 272 (1–2) (1999) 235–244.
- [38] R. Acharya, C. Lim, P. Joseph, Heart rate variability analysis using correlation dimension and detrended fluctuation analysis, ITBM-RBM 23 (6) (2002) 333–339.
 [39] E. Rodriguez, J. Echeverria, J. Alvarez-Ramirez, Detrended fluctuation analysis of
- heart intrabeat dynamics, Phys. A Stat. Mech. Appl. 384 (2) (2007) 429–438.
- [40] T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman, The Elements of Statistical Learning, second ed., Springer Verlag, 2009.
- [41] K. Karandikar, T. Le, A. Sa-ngasoongsong, W. Wongdhamma, S. Bukkapatnam, Detection of sleep apnea events via tracking nonlinear dynamic cardio-respiratory coupling from electrocardiogram signals, in: 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER) 2013, IEEE, 2013, pp. 1358–1361.
- [42] E. Bixler, A. Vgontzas, J. Gaines, J. Fernandez-Mendoza, S. Calhoun, D. Liao, Moderate sleep apnoea: a "silent" disorder, or not a disorder at all? Eur. Respir. J. 47 (1) (2015) 23–26.
- [43] N. Shah, D. Hanna, Y. Teng, D. Sotres-Alvarez, M. Hall, J. Loredo, et al., Sex-specific prediction models for sleep apnea from the hispanic community health study/study of latinos, Chest 149 (6) (2016) 1409–1418.
- [44] T. Kasai, S. Ishiwata, M. Ohno, K. Narui, Y. Tomita, Relationship between severity of sleep apnea and extent of coronary atherosclerosis. B64, in: BOP Goes the Heart: Cardiovascular Consequences of SDB, American Thoracic Society, 2016. A4195–A4195.
- [45] M. Javorka, Z. Trunkvalterova, I. Tonhajzerova, Z. Lazarova, J. Javorkova, K. Javorka, Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus, Clin. Physiol. Funct. Imaging 28 (5) (2008) 326–331.

S. Martín-González et al.

- [46] N. Puthanmadam Subramaniyam, J. Hyttinen, Characterization of dynamical systems under noise using recurrence networks: application to simulated and EEG data, Phys. Lett. A 378 (46) (2014) 3464–3474.
- [47] P. Ivanov, A. Bunde, L. Amaral, S. Havlin, J. Fritsch-Yelle, R. Baevsky, et al., Sleepwake differences in scaling behavior of the human heartbeat: analysis of terrestrial and long-term space flight data, Europhys. Lett. (EPL) 48 (5) (1999) 594–600.
- [48] M. Schrader, C. Zywietz, V. Von Einem, B. Widiger, G. Joseph, Detection of Sleep Apnea in Single Channel ECGs from the PhysioNet Data Base, in: Computers in Cardiology 2000, IEEE, 2000, pp. 263–266.
 [49] H. Al-Angari, A. Sahakian, Use of sample entropy approach to study heart rate
- [49] H. Al-Angari, A. Sahakian, Use of sample entropy approach to study heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome, IEEE Trans. Biomed. Eng. 54 (10) (2007) 1900–1904.

ANEXO 2




OPEN ACCESS

Citation: Martín-González S, Navarro-Mesa JL, Juliá-Serdá G, Ramírez-Ávila GM, Ravelo-García AG (2018) Improving the understanding of sleep apnea characterization using Recurrence Quantification Analysis by defining overall acceptable values for the dimensionality of the system, the delay, and the distance threshold. PLoS ONE 13(4): e0194462. <u>https://doi.org/</u> 10.1371/journal.pone.0194462

Editor: Thomas Penzel, Charité -Universitätsmedizin Berlin, GERMANY

Received: October 12, 2017

Accepted: March 2, 2018

Published: April 5, 2018

Copyright: © 2018 Martín-González et al. This is an open access article distributed under the terms of the <u>Creative Commons Attribution License</u>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Study data is available from Mendeley (<u>https://data.mendeley.</u> <u>com/datasets/vv6wdpbrsh/1</u>).

Funding: This work was supported by European Regional Development Fund, MAC/1/C121, <u>http://</u> <u>ec.europa.eu/regional_policy/es/funding/erdf/</u>. The funders had no role in study design, data collection RESEARCH ARTICLE

Improving the understanding of sleep apnea characterization using Recurrence Quantification Analysis by defining overall acceptable values for the dimensionality of the system, the delay, and the distance threshold

Sofía Martín-González¹*, Juan L. Navarro-Mesa¹, Gabriel Juliá-Serdá², G. Marcelo Ramírez-Ávila³, Antonio G. Ravelo-García¹

1 Institute for Technological Development and Innovation in Communications, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, 2 Pulmonary Medicine Department, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, 3 Instituto de Investigaciones Físicas, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

* sofia.martin@ulpgc.es

Abstract

Our contribution focuses on the characterization of sleep apnea from a cardiac rate point of view, using Recurrence Quantification Analysis (RQA), based on a Heart Rate Variability (HRV) feature selection process. Three parameters are crucial in RQA: those related to the embedding process (dimension and delay) and the threshold distance. There are no overall accepted parameters for the study of HRV using RQA in sleep apnea. We focus on finding an overall acceptable combination, sweeping a range of values for each of them simultaneously. Together with the commonly used RQA measures, we include features related to recurrence times, and features originating in the complex network theory. To the best of our knowledge, no author has used them all for sleep apnea previously. The best performing feature subset is entered into a Linear Discriminant classifier. The best results in the "Apnea-ECG Physionet database" and the "HuGCDN2014 database" are, according to the area under the receiver operating characteristic curve, 0.93 (Accuracy: 86.33%) and 0.86 (Accuracy: 84.18%), respectively. Our system outperforms, using a relatively small set of features, previously existing studies in the context of sleep apnea. We conclude that working with dimensions around 7-8 and delays about 4-5, and using for the threshold distance the Fixed Amount of Nearest Neighbours (FAN) method with 5% of neighbours, yield the best results. Therefore, we would recommend these reference values for future work when applying RQA to the analysis of HRV in sleep apnea. We also conclude that, together with the commonly used vertical and diagonal RQA measures, there are newly used features that contribute valuable information for apnea minutes discrimination. Therefore, they are especially interesting for characterization purposes. Using two different databases supports



and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

that the conclusions reached are potentially generalizable, and are not limited by database variability.

Introduction

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a widespread sleep respiratory disorder, characterized by repetitive breathing pauses due to upper airway collapse during sleep. It can be considered a public health problem, not only because of its high prevalence, 4% in men and 2% in women [1], but also because of its major health implications [2–5]. These include daytime drowsiness, cardiovascular disorders, such as hypertension, stroke, and glucose metabolism abnormalities, all of them leading to increased mortality rates. Due to its relevance, there is a wide range of articles on sleep apnea characterization and detection, its implications in the cardiovascular system, and the relationship between sleep apnea and the autonomic nervous system (ANS) [6–18].

The criterion used to decide whether a patient suffers from OSA is the mean number of apneas per hour of sleep: Apnea-Hypopnea Index (AHI) [19]. In both apnea and hypopnea, there is a complete (apnea) or partial (hypoapnea) cessation of airflow for at least 10 seconds. Subjects with AHIs greater than 5 are OSA diagnosed and ranked according to the following: AHI ranging [5,15]: mild sleep apnea; AHI ranging [15, 30]: moderate sleep apnea; and AHI greater than 30: severe sleep apnea.

Motivation and problem description

The gold standard for OSA diagnosis is polysomnography (PSG). It includes the recording of different physiological signals throughout the night at the hospital supervised by specialist staff. The process is inconvenient for the patient, time consuming and very expensive for the health care system. That is why several authors are making a major effort to create automatic sleep apnea screening methods based on a smaller number of physiological signals and portable systems, with the aim of reducing waiting lists. The ECG signal has turned out to be especially interesting for screening purposes as it is modulated by sleep, breathing and the ANS. Moreover, it can be easily recorded using wearable devices, in particular the single-lead ECG signal. Most of the methods proposed in the literature for sleep apnea detection using the ECG introduce features derived from the heart rate variability (HRV) and the ECG derived respiratory signal (EDR) [6-15,17-18,20].

The normal HRV is based on the autonomic neural regulation of the heart and the circulatory system, and changes in the HRV mirror the effects of different physiological factors modulating the normal heart rate [21]. HRV studies are performed using the RR series obtained from the ECG. It is constructed by measuring the delay between two consecutive R-peaks of the electrocardiogram. The sequence of consecutive delays forms the RR series.

The HRV provides valuable information about sleep apnea, due to its effects on heart rate regulation. Under normal circumstances, there are periodic variations in the RR series due to breathing phases (cardio-acceleration during inhalation and cardio-deceleration during exhalation) that are called respiratory sinus arrhythmia (RSA) [22]. This periodic information can be observed around 0.25 Hz. Moreover, there is a cardiorespiratory phase synchronization (CRPS) that defines the coupling between heart rhythm and respiration. Several authors have addressed this topic and have concluded that this synchronization may change according to diverse physiological conditions, such as different sleep stages or age [22–23], and that the

"coupling direction" is from breathing to heartbeat. Bartsch et al. demonstrated that both RSA and CRPS represent different aspects of the cardiorespiratory interaction [22].

During sleep, HRV dynamics and complexity change [6,24–25]. In particular, the respiratory muscles try to overcome the obstruction of the upper airway during an OSA episode. If efforts are unsuccessful, the blood oxygen level decreases and consequently, muscle effort increases until an arousal takes place to reestablish normal breathing. This process leads to bradycardia, that starts after the air flow interruption and continues during the obstruction until the arousal event. At this moment normal respiration is reestablished, and the reflex tachycardia starts. Some authors have attributed this pattern of brady- and tachycardia to a parasympathetic control of heart rate during sleep, interrupted by sympathetic activation that ends with the arousal [24,26]. All this results in an increase of HRV [27], sympathetic overactivity [28], and a loss of complexity [27]. Additionally, frequency components appear around 0.02 Hz as a result of the brady/tachycardia patterns, called 'cyclic variation of heart rate' (CVHR), that occur due to apnea repetition [6,29–30].

Since the underlying cardiorespiratory system and, by extension, the HRV, is dynamic, nonlinear, and nonstationary [<u>31-32</u>], many authors have introduced nonlinear methods for its analysis [<u>33-37</u>]. They are especially suited for the analysis of complex autonomic and respiratory control mechanisms that interact in the regulation of the cardiac function to maintain homeostasis [<u>38</u>]. Webber and Zbilut [<u>39</u>] and Guzzeti et al. [<u>40</u>] also suggested that the HR control system is a deterministic chaotic system modulated by the ANS, in which recurrences within a state space is one of its typical properties [<u>39</u>]. Recurrence is defined as the repeated occurrence of a given state of the system in time [<u>41</u>]. However, it is important to point out that there are also other authors, like Glass [<u>42</u>], who believe that the HRV does not display chaotic dynamics. This is considered a controversial topic that remains an open and widely discussed issue [<u>42</u>].

All these characteristics lead us to Recurrence Quantification Analysis (RQA), introduced by Zbilut and Webber in 1992 [43]. RQA is the quantitative analysis of Recurrence Plots (RPs), which represent the recurrences in a dynamical system. Analyzing RP structures allow us to obtain information about the system dynamics. Compared with other nonlinear analysis methods, this technique is suitable for the analysis of short and non-stationary data, or when the system dynamics is located in a higher dimensional space, like the cardiac system [38,44]. A notable characteristic of RQA is that, unlike other techniques, no data transformation is needed. It is only necessary to represent similar events within an embedded space [45].

Despite RQA's advantages in the detection of dynamic changes, it is important to point out that, as relevant researchers in the matter state $[\underline{45}-\underline{48}]$, results can be easily influenced by the setup parameter values, mainly the embedding parameters (delay and dimension) and the distance threshold, necessary for constructing the RP $[\underline{46}]$. In general, the estimation of dynamical invariants is not dependent on the embedding, but the RQA measures are $[\underline{47}-\underline{48}]$.

Review of relevant literature

RPs were first introduced in 1990 by Zbilut et al. [49] for HRV analysis. Mammoliti et al. [50] applied RQA to derive information about nonlinear properties of HRV, employing RQA to inter-beat interval (RR) series. They stated that HRV in healthy human subjects in a relaxed state is characterized by the definite presence of complex and deterministic behavior. However, they also suggested that further studies would be necessary to compare results in other physiological conditions, such as illness. In the last 15 years, many authors have introduced RQA, among others, for the analysis of HRV in ventricular tachycardia [33], ventricular arrhythmias [32], sleep apnea [11–13,34], diabetes mellitus [41], paroxysmal atrial fibrillation

[<u>36</u>], preeclampsia [<u>51</u>], and vasovagal syncopes [<u>52</u>]. So RPs and RQA can be considered a classical tool to analyse the cardiac system.

RQA was first introduced in sleep apnea studies by Maier and Dickhaus [34]. They compared the results obtained when using the distance matrix (DM), the RP and spectral techniques, applied to HRV, and concluded that spectral techniques, being simpler and computationally less demanding, yielded comparable results to those obtained with the other approaches. Therefore, they questioned the utility of RQA to yield additional insight into sleep apnea recognition from HRV. The selected values for embedding dimension and delay, obtained from preliminary research, were 7 and 5 respectively. As far as the distance threshold (ε) is concerned, they justified not using a fixed value, due to the considerable inter- and intraindividual variability. Instead, they controlled the number of recurrent points for each vector, assigning ε_j the 5th percentile of the distribution of all distances. On the other hand, they also worked directly with the recurrence matrix, thus avoiding the use of any threshold. It is important to emphasise that only measures based on diagonal structures were used in the experiments. The authors did not rule out the possibility that other RQA measures and another set of parameters may yield better results.

Le et al. [11] combined RQA features and power spectral density (PSD), obtained from the RR intervals, and employed SVM to determine the sleep apnea events. They used the same values as Maier and Dickhaus [34] for the embedding parameters (dimension: 7 and delay: 5), and for the distance threshold, 10% of the maximum phase space diameter. They introduced, beyond the typical diagonal and vertical lines related RQA measures, the recurrence times of 1st and 2nd type, the recurrence period entropy density, and the transitivity. According to their results, the most sensitive RQA feature is the length of the longest vertical line.

Karandikar et al. [12] applied RQA to HRV and to EDR signals and carried out different combinations to assess the classification system. Like Maier and Dickhaus [34], and Le et al. [11], they chose 7 and 5 for the embedding parameters, dimension and delay, respectively, and concluded, as Le et al. [11], that the most sensitive RQA feature was the length of the longest vertical line. There is no explicit reference to the method used for the distance threshold selection.

Nguyen et al. [13] applied RQA only to the HRV signal. They used the Fixed Amount of Nearest Neighbours (FAN) criterion for the distance threshold selection for the first time in the context of sleep apnea. Thus, they tried to better capture HR dynamics associated with OSA. Particularly, eight different values were tested, ranging from 2.5% to 20%, as they tried to extract a more comprehensive profile representation of the underlying dynamics. In their opinion, FAN is more suitable for HRV data analysis, since it does not require attractors to be of a similar volume for the comparison of state-space behaviors. In this way, a predefined percentage of recurrence points is set for all states [53]. They also changed the selection of the embedding parameters and chose for the dimension 6 and for the delay 10. This way they improved the results obtained in previous work. Unlike other authors, they found the embedding dimension by referring to the estimation of the number of representative variables expected to influence the system. Furthermore, the delay was determined as the time required to achieve variable independence and avoid redundancy. For classification purposes, they used SVM, neural network (NN), and a soft decision fusion rule to combine their results.

And finally, Cheng et al. [18] applied a modified version of RQA, heterogeneous RQA (HRQA) to sleep apnea, and again changed the values for the embedding parameters. They chose 5 and 3 for delay and dimension, respectively.

Analyzing the studies carried out by different authors using RQA applied to HRV (see <u>Table 1</u>) [32-33,36,41,50-56], and, in particular, in the context of sleep apnea [11-13,18,34], we can conclude that there is neither an agreement about the optimal set of parameters that

PLOS ONE

Table 1. Selected parameters in articles where RQA is applied to HRV.

Article	Delay	Dimension
[50] RQA describes the complex and deterministic behavior of HRV in healthy subjects	4	8
[54] A nonlinear explanation of aging-induced changes in heartbeat dynamics	1	15
[33] Recurrence Quantification Analysis to characterize the heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia	1	3-15
[55] Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals	-	10
[56] Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data	-	3, 6, 9, 12
[32] Linear and nonlinear evaluation of ventricular arrhythmias	8	10
[34] Recurrence analysis of nocturnal heart rate in sleep apnea patients	5	7
[41] Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus.	Individually set for each recording	10
[53] The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics	Individually set for each recording	10
[36] Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using recurrence plot-based features of the RR-interval signal.	1	7
[11] Prediction of sleep apnea episodes from a wireless wearable multisensor suite.	5	7
[12] Detection of sleep apnea events via tracking nonlinear dynamic cardio-respiratory coupling from electrocardiogram signals.	5	7
[51] Classifying healthy women and preeclamptic patients from cardiovascular data using recurrence and complex network methods.	-	-
[13] An online sleep apnea detection method based on recurrence quantification analysis.	10	6
[52] Recurrence plot of heart rate variability signal in patients with vasovagal syncopes.	-	-
[18] Heterogeneous recurrence analysis of heartbeat dynamics for the identification of sleep apnea events.	5	3

Articles related to sleep apnea are highlighted in bold.

'-' appears in the cases where no explicit value was given.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t001

should be used, nor about the best method to find the distance threshold. Most of the latter articles use the same database, the Apnea-ECG Physionet database, as well as the same strategies to obtain the parameter values. However, we find different figures for the dimension of the system, 3 [18], 6 [13] and 7 [11–12,34]; and for the delays, 5 [11–12,18,34] and 10 [13]. Different strategies are introduced for the threshold. The most important aspect is that the choice of these parameters is related to the structure and dynamic characteristics of the system underlying sleep apnea, and, although different values are found, they are all attempting to describe the same system.

Objectives of this study

Although many authors have analysed HRV in the context of apnea detection, the mechanisms are still unclear and, therefore, there is no defined model that describes the complex dynamics within the cardiovascular system during apnea. That is why we consider there is a margin for further studies to improve the characterization of the underlying process and to explore new features which extract as much information as possible from the ECG.

There are two main goals in this article. On the one hand, we concentrate on the selection of the parameters involved in RQA. As there are no overall accepted values for the study of HRV using RQA in sleep apnea, we carry out a thorough exploratory analysis of the system, sweeping the three most important parameters involved in RQA, dimension and delay for the embedding, and threshold selection for the RQA evaluation, simultaneously. Thus, we can also analyse the cross effects in the selection of the different parameters. The objective would be to find reference values for the different parameters implied in the RQA approach in the context of sleep apnea recognition from HRV, and to reach conclusions about the structure and dynamic characteristics of the underlying physiological system. On the other hand, we focus on furthering the knowledge of sleep apnea by uncovering the most relevant RQA features that best describe the RR pattern in OSA. The most representative features of the sleep apnea mechanisms are chosen using a forward feature selection algorithm.

The selected features are the input of a Linear Discriminant classifier, that produce a minute-by-minute classification of apnea and nonapnea minutes, also called quantification or persegment classification. The experiments were carried out using two databases to give the results a more generalizable character, so that conclusions would not be limited by database variability.

Materials and methods

Databases

Two databases are used in the experiments, namely, the widely used Apnea-ECG Physionet database, referred to in the text as Physionet database, provided by Prof. Dr. Thomas Penzel for Computers in Cardiology Challenge 2000 [57], and the HuGCDN2014 database [58], provided by the Dr. Negrín University Hospital (Canary Islands, Spain). Neither of them distinguishes between apnea and hypopnea, defining them both as apnea.

The Physionet database consists of 70 single-lead ECG recordings, digitized at 100 Hz with 12-bit resolution. Their duration varies between 401 to 578 minutes (about 8 hours). Each minute was labeled as apneic or nonapneic by a human expert based on other signals recorded simultaneously.

According to the number of apneic minutes, the subjects were classified in three groups: 1°) GROUP A: recordings with at least 100 minutes with apnea (fifteen men and one woman). 2°) GROUP B: recordings with a number of apnea minutes between 5 and 99 (four men and one woman). 3°) GROUP C: recordings with fewer than 5 minutes with apnea (six male and five female subjects). Both the learning set (L) and the test set (T) are made up of 20 class A recordings, 5 class B recordings, and 10 class C recordings.

The HuGCDN2014 database was provided by the sleep unit of the Dr. Negrín University Hospital. It is made up of 77 single-lead ECG recordings, digitized at 200 Hz. The labeling process was performed by an expert based on the simultaneous polysomnography, indicating the presence or absence of apnea in each minute. The database is divided into two groups: 1°) CONTROL: Forty healthy subjects with an AHI lower than 5 (30 men and 10 women). 2°) APNEA: Thirty-seven OSA patients with an AHI higher than 25 (30 men and 7 women). The learning set (L) consists of 20 recordings of control subjects and 18 OSA patients. The rest belong to the test set (T).

Preprocessing of the signal

The single-lead ECG signal is divided into 5-minute frames, that are shifted in time in increments of 1 minute. The RQA measures and the quantification obtained for each segment are assigned to the minute located in the middle position. Despite the fact that the analysis is done on a minute-by-minute basis, 5-minute frames are also suitable since a CVHR oscillation varies between 20 and 60 s, so recurrence of CVHR is only recognizable if several oscillations are contained in the frame [<u>34</u>]. Le et al. [<u>11</u>] use a larger window (10 minute windows and 1 minute sliding step), that in our opinion is not necessary.

The R-peak detection is inspired by the Pan-Tompkins algorithm [59], and the RR interval series is constructed as a sequence of time differences between the successive heartbeats. Once the RR series are obtained, an adaptive filtering procedure for automatic artefact removal is applied [60]. This is necessary as artefacts and ectopic values often corrupt HRV analysis. The

advantage of this method is the spontaneous adjustment of the system coefficients to sudden changes in the series.

Recurrence plots and recurrence quantification analysis

Recurrence, first introduced by Poincaré in 1890 [61], is a fundamental property of deterministic dynamical systems [33]. Eckmann et al. proposed in 1987 the use of RPs to visualize the recurrence characteristics of systems [62]. An RP is a two-dimensional plot that represents a binary symmetric square recurrence matrix. This defines the times where two states can be considered neighbours in the phase space, as they are in close proximity, according to a cut-off threshold [36,63]. That is, it allows us to visualize recurrences of a trajectory in a phase space and can be useful to uncover hidden periodicities and characteristics which otherwise would remain unnoticed [45].

Before constructing an RP of a time series, u(t), data must be embedded in a phase space, as nonlinear data analysis is based on the study of the time evolution of a dynamical system in a given phase space [64]. The goal is to reconstruct a multivariate phase space that represents the original system. The most widely used strategy is Takens time delay method [65]. It is based on the fact that a higher-dimensional system, consisting of multiple coupled variables, can be reconstructed from a single measured variable of that system [63]. It is a very valuable method, since it allows us to study the system dynamics registering only one of its variables. The reconstruction is carried out generating time-delayed copies of the variable under study. In this way, the original time series is considered one dimension of the underlying system and each of its delayed copies becomes a new dimension of the system. The elements of the constructed phase space represent possible states of the structure. A phase state is defined as follows:

$$\vec{x}_{i} = [u(i), u(i+\tau), \dots, u(i+(m-1)\tau]$$
 (1)

where *m* is the embedding dimension and τ , the time delay. The dimension *m* is estimated taking into account the number of independent variables influencing the system under study. Physiological systems are controlled by a large number of continuously changing and interacting variables accompanied by noise [55]. These networked interactions take place according to couplings and feedback mechanisms that occur at multiple levels [66–68]. Finding out the optimal value for the dimension through the exploratory analysis will help us to infer the number of variables that underlie sleep apnea in the cardiovascular system. The greater the number of variables, the more complex the system [63]. So, if we consider that *m* components can represent a state at a certain time *t*, we will assume an *m*-dimensional phase space. It is important to take into account that, for noisy or random data, higher dimensions may be necessary [69]. The delay is chosen so as to achieve variable independence, avoiding the construction of state vectors that are autocorrelated [70].

After the embedding, the RP is created according to the following equation:

$$R_{i,j} = \Theta(\varepsilon_i - \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|), \ i, j = 1, 2, \dots, N$$
⁽²⁾

where *N* is the number of reconstructed points \vec{x}_i , ε , the threshold distance, Θ , the Heaviside function ($\Theta(x) = 0$ if x < 0 and $\Theta(x) = 1$, otherwise), and $||\cdot||$, the norm [45]. First, the distance matrix (DM) is constructed, and afterwards, the cutoff distance is applied to find the recurrence matrix (RM). In this way we obtain an N x N symmetric matrix, containing $R_{i,j} = 1$, if \vec{x}_i and \vec{x}_j are neighbours, according to the ε -threshold, and $R_{i,j} = 0$, if not. The RP is the graphical representation of the RM. As $R_{i,i} = 1$, the RP always has a black main diagonal, called line of identity (LOI). Elements near the main diagonal correspond to short-range correlations and

distant ones to long-range correlations [54]. In case of stochastic or chaotic signals, RPs are formed by isolated points with no, or very short, diagonal structures, whereas periodic and deterministic signals show longer diagonals with less single recurrence points [36]. However, it is important to take into account that only periodic signals and white noise can be identified with some confidence. For the remaining signals, observing the RP structures does not let us reach definite conclusions about the system dynamics [48].

Since the selection of ε is decisive for the results, it must be chosen carefully. If ε is chosen too small, the different points of the trajectory will have hardly any neighbours, resulting in very few recurrences. However, if it is chosen too large, almost every point in the phase space will be considered a neighbour, leading to many artefacts [45]. Therefore, the ε selection is a trade-off, it should be chosen as small as possible, but large enough to have sufficient recurrence structures to quantify. Noise is another aspect that can influence the choice of the threshold, as it can make larger values necessary.

The commonly used RQA features are based on the recurrence point density and on the diagonal, vertical and horizontal line structures that appear in the RP [45]. There is another group of features that can be derived from RPs, which are related to recurrence times [45]. And finally, we also include new measures found in complex network theory, such as clustering coefficient or transitivity [71], that, when applied to recurrence matrices, are more powerful and reliable for the detection of periodic dynamics [48,72–74].

In this study, 17 features were extracted from the RP of each 5-minute frame. The first one is related to the recurrence point density: Recurrence Rate (REC). It quantifies the percentage of recurrent points in an RP and represents the average number of neighbours each element of the phase space has in its neighbourhood. Higher recurrence means lower system variability, since REC represents the probability that a certain state recurs [52].

$$REC = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^{N} R_{i,j} \tag{3}$$

where N is the dimension of the recurrence matrix.

There is another group of features related to the diagonal lines structures: determinism, average diagonal line length, length of the longest diagonal line, and entropy. Diagonal lines appear in the RP in the case of parallel running trajectory segments [48]. Thus, a diagonal line represents a stable recurrence for a period coinciding with the length of the diagonal [75]. Particularly, if a diagonal is of length *l*, it means that a section of the trajectory is rather close during *l* time steps to another section, but at a different time [45]. This group of measures is based on the probability distribution, P(l), of the lengths *l* of the diagonal lines, estimated from the histogram. By establishing a minimal length (l_{min}) for it to be considered a diagonal line, we are able to adjust the sensitivity of the measures. RPs with no diagonals are typical for stochastic signals, very short diagonal lines for chaotic ones, longer diagonals correspond to deterministic processes and very long diagonal lines for periodic signals [63].

Determinism (DET) is the percentage of recurrent points forming diagonal lines of at least length l_{min} to all recurrent points [32]. It can be considered a measure of predictability and regularity of the system dynamics over time [41,45].

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N} lP(l)}{\sum_{i,j}^{N} R_{i,j}}$$
(4)

It is common to define $l_{min} = 2$, since higher values could result in a sparse histogram, thus decreasing the DET reliability. In our studies, we define $l_{min} = 2$.

The average diagonal line length (L) is the average time that two sections of the trajectory are in close proximity and can be interpreted as the mean prediction time $[\underline{45}]$.

$$L = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N} lP(l)}{\sum_{l=l_{min}}^{N} P(l)}$$
(5)

The divergence is the inverse of the length of the longest diagonal line (Lmax). These measures are linked with the divergence of the phase space trajectory, i.e. shorter diagonal lines appear when trajectory sections diverge fast [45].

The entropy (ENTR) is the Shannon entropy of the diagonal lines length distribution.

$$ENTR = -\sum_{l=l_{min}}^{N} p(l) \ln p(l)$$
(6)

where $p(l) = P(l) / \Sigma_{l \ge lmin} P(l)$. So, DET is concerned with the number of diagonals and ENTR with the distribution of the diagonal lengths.

DET, L and Lmax show higher values for more regular and correlated systems than for stochastic ones.

Another group of features is related to the vertical lines structures: laminarity, trapping time, and maximal length of vertical lines. Analogous to the diagonal lines structures, these features are based on the probability distribution, P(v), of the lengths v of the vertical lines in the RP, considered only if they are longer than v_{min} . As for l_{min} , 2 is a commonly used value for v_{min} , and we use it in our studies. Horizontal and vertical lines appear when a system state does not change for some time or changes very slowly. Therefore, they can be considered useful for the study of intermittencies. In general, RQA measures based on vertical structures are much more sensitive to the embedding than those based on diagonal ones [56].

The laminarity (LAM) is, as in DET, but for the vertical lines, the percentage of recurrent points forming vertical lines of at least length v_{min} to all recurrent points.

$$LAM = \frac{\sum_{\nu=\nu_{min}}^{N} \nu P(\nu)}{\sum_{i,j}^{N} R_{i,j}}$$
(7)

The trapping Time (TT) is the average length of vertical lines, i.e. analogous to L, but for the vertical lines.

$$TT = \frac{\sum_{\nu=\nu_{min}}^{N} \nu P(\nu)}{\sum_{\nu=\nu_{min}}^{N} P(\nu)}$$
(8)

TT estimates the average time the system stays in a specific state and contains information about the frequency of the laminar states and their lengths. High TT values represent systems consisting mainly of laminar states, whereas low TT values indicate systems without laminar states [45].

The maximal length of vertical lines (Vmax) gives information about the duration of the laminar states [45]. LAM is more robust against noise than TT and Vmax [52].

In the analysis of results, it is important to take into consideration that LAM, TT and Vmax are inversely proportional to the system complexity. This means that low LAM, TT and Vmax values imply high complexity in the system dynamics, because the system remains briefly in a state similar to the previously occurring one [41].

The other group of features is related to recurrence times: recurrence time type 1, recurrence time type 2, mean recurrence time, recurrence time density entropy, maximal recurrence time, minimal recurrence frequency, and entropy of the white vertical lines. Once the recurrence points are known, the recurrence times between them can be calculated. The recurrence times of type 1 (T1) and 2 (T2) are the average value of all recurrence times. The difference is that, for T2, the recurrence points are ruled out, due to possible tangential motion, i.e. T2 contains information about the time distance between the beginning of subsequent recurrence structures [45].

Recurrence time type 1 (T1) [76] is:

$$T1 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} T_i^{(1)}$$
(9)

 $T_i^{(1)}$: the average of the minimum time difference between points in the neighbourhood of a point *i* on the reconstructed trajectory [77].

Recurrence time type 2 (T2) [76] is:

$$T2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} T_i^{(2)}$$
(10)

 $T_i^{(2)}$: the average return time (i.e. the minimum time difference between the recurrence points in the neighbourhood of point *i* on the reconstructed trajectory excluding all successive time points) [77].

The Mean Recurrence Time (RT) $[\underline{78}-\underline{79}]$ is an alternative estimator for T2 but for the calculation, the focus is put on the white vertical lines $[\underline{45}]$. Vertical and horizontal white bands result from rarely occurring states $[\underline{80}]$. It is defined as the average of the lengths of the white vertical lines in the RP.

$$RT = \frac{\sum_{w=1}^{N} w P(w)}{\sum_{w=1}^{N} P(w)}$$
(11)

where P(w) stands for the frequency distribution of the lengths *w* of white vertical lines.

The Recurrence Period Density Entropy (RPDE) contains information about the periodicity characteristics of a signal in the context of dynamical systems. This measure is particularly suitable to detect repetitions of the same sequence of a time series in the phase space of the system.

$$RPDE = \lim_{\varepsilon \to \infty} \lim_{m \to \infty} \frac{1}{\tau} \ln \frac{c^m(\varepsilon)}{c^{m+1}(\varepsilon)}$$
(12)

The white vertical lines also indicate the maximal recurrence time (RTmax), as the longest length of the white vertical lines, the minimal recurrence frequency (RF), as the inverse of RTmax, and the entropy of the white vertical lines (ENTW).

And finally, there is a group of measures originating in the complex network theory. Marwan et al. [72] introduced in 2009 a new approach for analyzing time series using complex network theory by identifying the recurrence matrix with the adjacency matrix of a complex network, that represents the links between the nodes of the network. This equivalence is valid for undirected and unweighted networks. In this analogy, phase space vectors can be considered the nodes of a network, and the recurrences in the phase space, the links between them. Therefore, complex network measures can be applied on RPs in order to quantify the RP structure and the topology of the phase space. In this way, additional information can be obtained about the dynamics of the underlying process. The measures used in this article are transitivity and clustering coefficient. Transitivity of a complex network is related to the probability that two neighbours of any state are also neighbours, and this measure indicates how much a network is locally clustered [72,81]. Watts and Strogats [82] define another way of finding the local clustering degree, the clustering coefficient. First they calculate the local clustering coefficient for each node, and the clustering coefficient is the average of all nodes [81]. The adjacency matrix *A* used in their definitions is the recurrence matrix from which the identity matrix is subtracted ($A_{ij} = R_{ij} - \delta_{ij}$ where δ_{ij} is the Kronecker delta) [79].

The clustering coefficient $[\underline{72}]$ is:

$$Clust = \sum_{i=1}^{N} \frac{\sum_{j,k=1}^{N} A_{i,j} A_{j,k} A_{k,i}}{RR_{i}}$$
(13)

where $RR_i = \sum_{j=1}^{N} A_{i,j}$ is the local recurrence rate.

The transitivity [79] is:

$$Trans = \frac{\sum_{i,j,k=1}^{N} A_{jk} A_{ij} A_{ik}}{\sum_{i,j,k=1}^{N} A_{ij} A_{ik}}$$
(14)

The CRP Toolbox (provided by TOCSY: <u>http://tocsy.agnld.uni-potsdam.de</u>) was used for the experiments.

Parameter selection

Since the signal under analysis is dynamic, nonlinear and nonstationary, the choice of the different parameters that are necessary for the RQA analysis is not straightforward. However, regardless of the parameter values, it is important to guarantee that the features obtained from the datasets (representing apnea and nonapnea minutes) are calculated under the same conditions.

First, we focus on the selection of delay and dimension. The delay must be given before the minimum embedding dimension can be determined [83]. In general, there are two widely used methods to choose the delay: the (linear) autocorrelation (AC) or (nonlinear) mutual information (MI), calculating the first local minimum or the first zero crossing [63]. Webber and Zbilut [43,63] suggest setting the delay to 1 for RR signals, i.e. no points in the time series are skipped. As shown in Table 1, some authors have followed this suggestion [33,36], but others have proven different values [11,32,34].

In the experiments the first zero crossing was considered. For each frame, representing a minute, the AC and MI were calculated. The results obtained for each of the databases, both for apnea and nonapnea minutes, are shown in <u>Fig 1</u>. The outcomes when using AC and MI are not exactly the same, especially in apnea minutes. Nevertheless, we can see a range, from 1 to 12, that is used in the experiments, where all maxima are included. This interval also contains the most common values used in literature for HRV analysis (see <u>Table 1</u>). If the delay is chosen properly, lower values for the minimum dimension may be necessary to reconstruct the phase space [83].

As far as the dimension is concerned, it is important to define a sufficiently large dimension that mirrors the relevant system dynamics. Choosing a dimension too low would cause points, that in the original phase space are far apart, to be considered closer in the reconstructed space [83]. The False Nearest Neighbours (FNN) Method is the most widely used to define the dimension. A neighbour is considered a false neighbour when it is viewed in a state space with a dimension that is too small. The dimension is increased in integer steps until the number of nearest neighbours becomes unchanged, i.e. when the number of false nearest neighbours drops to zero, meaning that the embedding of the time series is carried out in a proper dimensional space [36,84].

To define the dimension range in our experiments we used the FNN Method. Due to the practical dependence on the delay [83], delays ranging between 1 and 16 were employed to





https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g001

study the best values for the dimension. In agreement with the results shown in <u>Fig 2</u>, we can find in both databases the maxima for dimensions 5, 6 and 7, regardless of whether they are apnea or nonapnea minutes. As Cheng et al. [18] used dimension 3 for sleep apnea, we



Fig 2. Dimension for apnea and nonapnea minutes according to different delays. (A and B) Physionet. (C and D) HuGCDN2014.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g002

included dimensions 3 and 4 in our experiments. For the upper bound we chose 9. Seven is the highest dimension used in the context of sleep apnea but, in general, higher values are also found for HRV (<u>Table 1</u>). Therefore, we decided to include dimensions 8 and 9. In summary, for the dimension, we sweep the range from 3 to 9, and also include the possibility of non embedding (dimension = 1). In the latter case, RQA measures are directly obtained from the time series. This option was introduced by Ngamga et al. [79] in a study on epilepsy using EEG data.

It is important to take into account that HRV originates from the interaction of different control loops in the cardiovascular system and the ANS, leading to a timevarying phase space. So, optimal values for dimension and delay may change with time and, therefore, for every frame as well. In this respect, we can conclude that there is no optimal unique value for all patients and all minutes. However, according to the criteria followed when RQA is used for classification purposes, we should construct a common phase space with fixed values for delay and dimension, so that all the time series are embedded in the same phase space. We could use the average of the estimated dimension/delay values, but in our experiments the main goal is to extract information about the underlying physiological process. So we have swept a range of values for each of the embedding parameters (delay and dimension), and hence, we will be able to infer from the best results those values that best describe the system.

The other crucial parameter is the distance threshold. In general, we can either choose a fixed value, so that $\varepsilon_i = \varepsilon$, hereinafter referred to as Fixed Distance Method, or this parameter can be defined so that each point of the trajectory is surrounded by a constant number of neighbouring states, i.e. ε_i changes for each state, called Fixed Amount of Nearest Neighbours (FAN) Method. The latter case results in an asymmetric RP and a constant density of recurrence points in each of its columns [80]. In general, the Fixed Distance Method is used more often than the FAN Method. In the literature there are several works that address the optimal selection of the distance thereshold, ε [45–46,78,85–87], but, in spite of all the effort, it remains unsolved.

In the RQA analysis of HRV for sleep apnea detection, several authors have used the Fixed Distance Method and the FAN Method. In our experiments, we introduce both in order to evaluate which is more suitable in this context. In the Fixed Distance Method, the threshold is defined depending on the standard deviation of the particular frame, as this is one of the criteria especially suited for signal detection [78]. The selected values are based on the work done by Ramírez et al. [51]. For the FAN criterion, 12 different values were tested, ranging from 1% to 25%, based partially on the values chosen by Nguyen et al. [13]. However, their approach is different. They evaluate 9 RQA measures for eight different FAN values, obtaining 72 RQA features that are entered into a feature selection process. The final feature subset is made up of 33 features belonging to different FAN values. However, we assess the system performance for each of the FAN values, carrying out the feature selection process using the 17 features obtained for each of them.

We can see from all the previous work on the search for the necessary set of parameters involved in the relatively new RQA method, that it remains an open and widely discussed issue, especially in the case of the threshold distance.

Classifiers

Since one of our goals is to extract as much information as possible from the physiological process associated with apnea, the classification process is done on a minute-by-minute basis, deciding whether the evaluated minute shows apnea or not. Linear Discriminant Analysis (LDA) is proposed for the quantification of apnea minutes, as this classifier balances performance, complexity and interpretation capacity.

The LDA classifier is based on a parametric model, whose parameters are adjusted using the learning set. We assume a class-dependent multivariate Gaussian distribution for the features:

$$f_k(x) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{p}{2}} |\sum_k|^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{1}{2}(x-\mu_k)^T \sum_{k=0}^{-1} (x-\mu_k)}$$
(15)

where μ_k and Σ_k are the mean vector and covariance matrix of each class *k* (apnea and nonapnea). In LDA, the covariance matrices are considered equal in both classes ($\Sigma_k = \Sigma$). The parameters of the Gaussian distributions are obtained as follows:

$$\hat{\mu}_k = \sum_{g_i = k} x_i / N_k \tag{16}$$

$$\hat{\sum} = \sum_{k=1}^{K} \sum_{g_i=k} (x_i - \hat{\mu}_k) (x_i - \hat{\mu}_k)^T / (N - K)$$
(17)

One minute is classified as apnea if:

$$x^{T} \hat{\Sigma}^{-1} \left(\hat{\mu}_{ap} - \hat{\mu}_{nap} \right) > \frac{1}{2} \mu_{ap}^{T} \hat{\Sigma}^{-1} \hat{\mu}_{ap} - \frac{1}{2} \mu_{nap}^{T} \hat{\Sigma}^{-1} \hat{\mu}_{nap} + \log\left(\frac{N_{nap}}{N}\right) - \log\left(\frac{N_{ap}}{N}\right)$$
(18)

where $\hat{\mu}_{ap}$ and $\hat{\mu}_{nap}$ are the mean vectors of class apnea and nonapnea respectively, and N_{ap} and N_{nap} are the number of apnea and nonapnea observations.

Based on the estimation of the *a posteriori* probability for each class, the frame is assigned to the class that shows the largest value.

Feature selection technique

A fundamental step after generating the feature vectors for each RR-frame, is the selection of the feature subset that best distinguishes between the two classes, since this selection facilitates the physiological interpretation of the results.

Therefore, we use a repeated random sub-sampling validation to reduce the dimensionality and, at the same time, increase the accuracy [16,20,30,37]. The selected features improve apnea quantification as they describe in greater detail the RR pattern in OSAS. We used 250 iterations in all cases under study, as this number allows us to find stable results.

In the process, we only use the learning set (L). We divide it into two equally-sized groups that form a training set and a validation set, each of them containing the feature vectors of the randomly selected patients in each iteration. In this way, we avoid feature vectors from one patient being simultaneously in the training set and in the test set.

The first step is to obtain a ranking of features created according to the number of times a certain feature is selected by the sequential forward feature selection method (based on the classifier performance). In each iteration, the optimal feature set corresponds to the maximum accuracy in the validation set.

In the second step, again repeating a random sub-sampling validation process 250 times, the error rate is obtained for an increasing number of features. They are entered in the same order as they appear in the ranking created in the first step. This allows us to analyze the evolution of the averaged misclassification error, obtained for the validation data, according to the number of features. The final selected features in the process will be those that produce the minimum misclassification error. In all cases, the number of features selected is smaller than the original number of features.

Results

The general goal of all data analysis presented in this article is to detect the parameter combination that reaches the best discriminant capacity between apnea and nonapnea minutes when using RQA applied to sleep apnea. This allows us to infer information about the parameter values that best describe the HRV patterns associated to sleep apnea. On the other hand, the analysis of the selected features will allow us to detect those that are especially interesting for characterization purposes, as they show the highest discriminatory power.

Following Shinckel et al. [78], we use the area under the curve (AUC) of the receiver operating curve (ROC) as the main performance measure of the system, as it can be considered a summary of the ROC.

Dimensions, delays, and distance thresholds

Tables 2-5 show the results (AUCs, accuracies, distance threshold, and number of selected variables) obtained for all combinations, using the test sets (T) of both databases. In each table, the best results for each dimension are highlighted. The first value in each box shows the AUC, the second one, the accuracy, and the fourth one, the number of selected variables. When the Fixed Distance Method is used for the threshold (ε) (Tables 2 and 4), the third value in each box represents the best value to multiply by σ , the frame standard deviation. When the FAN Method is used (Tables 3 and 5), the third value shows the percentage of neighbours to be considered.

Figs <u>3</u> and <u>4</u> show how AUCs and accuracies evolve depending on the dimension and the delay for both databases. The possibility of non embedding is represented by dimension 1. The best results in Physionet are AUC = 0.93 (dimension = 7, delay = 4, FAN-5%) and Acc = 86.33% (dimension = 8, delay = 3, FAN-5%), and in HuGCDN2014, AUC = 0.86 (dimension = 8, delay = 5, FAN-5%) and Acc = 84.18% (dimension = 9, delay = 5, FAN-5%).

In Tables <u>2</u> and <u>4</u>, representing the results for the Fixed Distance Method, we can see a delay that is best for every dimension. For Physionet, delay 1 is the best, and for HuGCDN2014 delays around 8–9 yield the best results. In <u>Table 2</u>, for dimensions 5 and 9, delay 1 was chosen, as AUC values were very similar to the best ones and included fewer variables. As far as the distance threshold is concerned, we can see that, in the best cases (Tables <u>2</u> and <u>4</u>), increasing the dimension implies that higher values are needed. In Physionet, values increase from 1.2 to 1.8, and in HuGCDN2014 from 0.8 to 2.2. This might imply that increasing the dimension also increases the distance between the points of the phase space. Therefore, a higher distance is needed to include enough neighbours in the neighbourhood, thus allowing us to extract the recurrence information.

However, the results obtained using the FAN Method, shown in Tables 3 and 5, differ significantly from the previous ones. In general, better AUCs and accuracies are reached. In this case, the outcomes for both databases are rather similar. To achieve the best results, a lower delay is needed when increasing the dimension. Moreover, there is a very interesting finding we consider a novel contribution in the RQA analysis. For dimensions over 5, there is a tendency towards stabilization in the optimal delay value (see Tables 3 and 5). As this behaviour is independent of the database, we would expect the same evolution in other datasets. The best results are reached in both databases for delays around 4–5, dimensions around 7–8, and 5% of neighbours is preferred in most cases. Only in a few cases do 7.5% or 10% yield better results. As in the FAN Method this percentage represents the density of recurrence points in each of the columns, we can see that the best value coincides with the REC proposed by other authors [41].



DELAY	DIMENSION	1	3	4	5	6	7	8	9
1		0.8920	0.9012	0.8995	0.8985	0.8979	0.8997	0.8998	0.8972
		82.49%	83.19%	83.28%	83.32%	83.11%	83.18%	82.84%	83.24%
		1-9 VAR	1.2-10 VAR	1.2–9 VAR	1.4–7 VAR	1.6-6 VAR	1.6–6 VAR	9 0.8998 0.8972 82.84% 83.24% 1.6-10 VAR 1.8-7 VAR 0.8997 0.8882 82.71% 82.61% 1.6-11 VAR 1.8-7 VAR 0.8997 0.8882 82.71% 82.61% 1.6-11 VAR 1.8-12 VAR 0.8913 0.8891 81.76% 81.93% 1.6-13 VAR 2-15 VAR 0.8901 0.8875 82.49% 81.84% 1.8-10VAR 2-11 VAR 0.8883 0.8862 82.24% 82.09% 1.8-12 VAR 2-13 VAR 0.8873 0.8866 82.40% 82.09% 1.8-12 VAR 2.2-14 VAR 0.8873 0.8866 82.40% 82.33% 2-15 VAR 2.2-14 VAR 0.8863 0.8826 82.33% 81.64% 2-15 VAR 2.2-14 VAR 0.8847 0.8796 81.98% 81.32%	1.8–7 VAR
2			0.8938	0.8953	0.8970	0.8972	0.8979	0.8997	0.8982
			82.31%	82.48%	82.49%	82.40%	82.52%	82.71%	82.61%
			0.8–13 VAR	1–15 VAR	1–15 VAR	1.2–11 VAR	1.4-10 VAR	1.6-11 VAR	1.8–12 VAR
3			0.8880	0.8946	0.8964	0.8955	0.8926	0.8913	0.8891
			82.11%	82.15%	82.40%	82.44%	81.83%	81.76%	81.93%
			1-14 VAR	0.8–11 VAR	1.2-15 VAR	1.4-13 VAR	1.4-13 VAR	1.6-13 VAR	2-15 VAR
4			0.8903	0.8914	0.8995	0.8979	0.8941	0.8901	0.8875
			83.14%	82.84%	83.36%	83.17%	82.89%	82.49%	81.84%
			1.2–11 VAR	1.2-13 VAR	1.2-8 VAR	1.4-13 VAR	1.6-10 VAR	1.8-10VAR	2-11 VAR
5			0.8852	0.8924	0.8930	0.8932	0.8904	0.8883	0.8862
			83.09%	82.91%	83.28%	82.75%	82.49%	82.24%	82.09%
			1-11 VAR	1-16 VAR	1.2-12 VAR	1.4-13 VAR	1.8–15 VAR	1.8–12 VAR	2-13 VAR
6			0.8832	0.8803	0.8932	0.8897	0.8933	0.8873	0.8866
			82.27%	81.15%	82.33%	81.95%	82.54%	82.40%	82.09%
			1.2–12 VAR	1.2-13 VAR	1.2-14 VAR	1.4-11 VAR	1.6-13 VAR	2-12 VAR	2.2–14 VAR
7			0.8838	0.8930	0.8964	0.8972	0.8950	0.8906	0.8895
			82.48%	82.22%	82.63%	82.95%	82.85%	82.48%	82.33%
			1–12 VAR	1-13 VAR	1.2-14 VAR	1.4–14 VAR	1.6–15 VAR	2–15 VAR	2-16 VAR
8			0.8813	0.8891	0.8902	0.8929	0.8897	0.8863	0.8826
			82.44%	82.12%	82.22%	82.85%	82.23%	82.33%	81.64%
			1–17 VAR	1-12 VAR	1.2-12 VAR	1.4–16 VAR	1.6-13 VAR	2-15 VAR	2.2–14 VAR
9			0.8827	0.8892	0.8943	0.8915	0.8883	0.8847	0.8796
			82.23%	82.50%	83.11%	82.47%	82.33%	81.98%	81.32%
			1–16 VAR	1-11 VAR	1.2-11 VAR	1.6–15 VAR	1.8–16 VAR	1.8-14 VAR	2.2–15 VAR
10			0.8811	0.8918	0.8946	0.8914	0.8871	0.8818	0.8763
			82.12%	82.49%	82.69%	82.46%	82.04%	81.77%	81.07%
			1-16 VAR	1-12 VAR	1.2-11 VAR	1.4–12 VAR	1.6-14 VAR	2-12 VAR	2.2–11 VAR
12			0.8813	0.8924	0.8907	0.8827	0.8798	0.8769	0.8719
			81.88%	82.37%	82.11%	81.82%	81.27%	81.06%	80.80%
			0.8–16 VAR	1-14 VAR	1.2-13 VAR	1.6-13 VAR	1.8–16 VAR	2-12 VAR	2.2-13 VAR

Table 2. AUCs, accuracies, distance threshold and number of selected variables in Physionet with Fixed Distance Method.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t002

Feature selection

The RQA measures of HRV commonly used for sleep apnea detection are: REC, DET, L, Lmax, ENTR, LAM, TT, Vmax. T1, T2, RPDE and Trans were first used in this context by Le et al. [11]. However, no author has used other features, like the Clustering Coefficient (Clust), Mean Recurrence Time (RT), maximal Recurrence Time (RTmax), Recurrence Frequency (RF) and Entropy of the White Vertical Lines (ENTRW), before in sleep apnea. Therefore, we introduce them in our experiments to evaluate the system and to uncover the importance of these features in the system performance and, by extension, in the characterization of sleep apnea from a cardiac rate point of view.

Tables 6-9 show the rankings of selected features for each case: Physionet database using the Fixed Distance Method, Physionet database using the FAN Method, and in the same way for the HuGCDN2014 database. The first column contains the best combinations dimension



DELAY	DIMENSION	1	3	4	5	6	7	8	9
1		0.8988	0.9074	0.9058	0.9143	0.9116	0.9055	0.9070	0.9088
		83.22%	83.50%	83.52%	84.48%	84.70%	83.91%	84.16%	84.12%
		20%–16 VAR	15%–15 VAR	20%-12 VAR	20%-15 VAR	20%-14 VAR	10%–15 VAR	8 9 0055 0.9070 0. 91% 84.16% 84 15 VAR 7.5%-11 VAR 5%-7 0099 0.9130 0. 39% 84.41% 84 5 VAR 5%-12 VAR 5%-7 099 0.9130 0. 39% 84.41% 84 5 VAR 5%-12 VAR 5%-7 0.17 0.9207 0. 88% 86.33% 85 3 VAR 5%-11 VAR 7.5%- 2253 0.9217 0. 76% 85.73% 84 0 VAR 7.5%-9 VAR 5%-7 209 0.9205 0. 73% 85.21% 84 0 VAR 5%-10 VAR 5%-7 9 VAR 5%-9 VAR	5%–15 VAR
2			0.9060	0.9061	0.9015	0.9076	0.9099	0.9130	0.9159
			84.25%	84.44%	83.11%	84.88%	84.39%	84.41%	84.63%
			17.5%–15 VAR	20%-12 VAR	5%-9 VAR	20%-12 VAR	5%–15 VAR	5%–12 VAR	5%-12 VAR
3			0.9048	0.9090	0.9136	0.9166	0.9187	0.9207	0.9191
			84.32%	84.99%	85.33%	85.62%	85.88%	86.33%	85.50%
			17.5%–13 VAR	5%-10 VAR	5%–12 VAR	7.5%–12 VAR	5%–13 VAR	5%–11 VAR	7.5%–11 VAR
4			0.9099	0.9178	0.9208	0.9215	0.9253	0.9217	0.9198
			85.12%	85.68%	86.23%	86.22%	85.76%	85.73%	84.83%
			7.5%–8 VAR	10%-8 VAR	7.5%–9 VAR	10%-8 VAR	5%-9 VAR	7.5%–9 VAR	5%-7VAR
5			0.9167	0.9212	0.9227	0.9213	0.9209	0.9205	0.9184
			85.30%	86.19%	86.30%	85.96%	85.73%	85.72%	85.38%
			5%-10 VAR	5%–9 VAR	5%-9 VAR	5%–7 VAR	5%–9 VAR	5%–9 VAR	5%-10 VAR
6			0.9170	0.9188	0.9183	0.9182	0.9186	0.9167	0.9148
			85.02%	85.31%	85.27%	85.19%	85.33%	85.21%	84.98%
			5%-10 VAR	5%-7 VAR	5%-8 VAR	5%-9 VAR	5%-9 VAR	5%-10 VAR	5%–9 VAR
7			0.9172	0.9213	0.9221	0.9211	0.9182	0.9160	0.9136
			85.42%	85.68%	85.65%	85.54%	85.05%	85.03%	84.69%
			7.5%-12 VAR	5%-7 VAR	5%-9 VAR	5%-9 VAR	5%-9 VAR	5%-9 VAR	5%-8 VAR
8			0.9156	0.9190	0.9191	0.9180	0.9154	0.9129	0.9098
			85.30%	85.53%	85.63%	85.47%	85.11%	84.80%	84.16%
			7.5%–12 VAR	5%–7 VAR	5%-8 VAR	5%-8 VAR	5%-8 VAR	5%–9 VAR	5%–8 VAR
9			0.9128	0.9158	0.9170	0.9142	0.9125	0.9079	0.9046
			85.15%	85.32%	85.52%	85.08%	84.64%	84.62%	84.63%
			7.5%-12VAR	5%–7 VAR	5%-7 VAR	5%–7 VAR	5%-8 VAR	5%–7 VAR	7.5%–9 VAR
10			0.9115	0.9144	0.9135	0.9119	0.9086	0.9051	0.9020
			84.96%	84.85%	84.79%	84.67%	84.35%	84.49%	84.07%
			7.5%–7 VAR	5%-7 VAR	5%-7 VAR	5%-7 VAR	5%-7 VAR	7.5%–9 VAR	7.5%–9 VAR
12			0.9052	0.9065	0.9063	0.9039	0.9010	0.8993	0.8969
			83.87%	84.39%	84.31%	84.27%	84.12%	83.53%	83.43%
			7.5%-7 VAR	5%-7 VAR	5%-10 VAR	17.5%–9 VAR	15%-13 VAR	15%-13 VAR	17.5%–12 VAR

Table 3. AUCs, accuracies, FAN and number of selected variables in Physionet with FAN method.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t003

(*m*)-delay(τ), columns 3 and 4 show the AUCs and accuracies, respectively, and the last column, the number of selected features. In Tables <u>6</u> and <u>8</u> (Fixed Distance Method), the second column represents the best values to multiply by the frame standard deviation (σ). In Tables <u>7</u> and <u>9</u> (FAN Method) the second column shows the percentage of neighbours to be considered. The selected features appear in the same order as in the ranking described in section 2.5. In all four tables, the cells containing features repeated in each of the combinations are highlighted in grey. Fig <u>5</u> is a summary of the previous tables. There we find the number of times the features are chosen for the best combinations dimension (*m*)-delay(τ).

Analyzing Fig 5, we can see that the selected features are different, depending on the method chosen to define the distance threshold. In the Fixed Distance Method (see Tables <u>6</u> and <u>8</u>), there are three variables that play an especially important role discriminating apnea and nonapnea minutes: Vmax, Lmax and LAM. Vmax always comes first in the ranking in Physionet. However, in the HuGCDN2014, although Vmax is among the top positions, LAM



DELAY	DIMENSION	1	3	4	5	6	7	8	9
1		0.8004	0.7973	0.7702	0.7775	0.7533	0.7560	0.7518	0.7542
		79.30%	78.99%	78.19%	78.58%	78.52%	78.96%	78.22%	78.46%
		2-10 VAR	2-11 VAR	1.8–5 VAR	2.2–9 VAR	1.2–7 VAR	1.2-8 VAR	1.4-10 VAR	1.6-7 VAR
2			0.7812	0.7780	0.7762	0.7825	0.7857	0.7929	0.7854
			77.80%	79.53%	78.44%	78.44%	78.77%	78.60%	79.23%
			1.2–12 VAR	1-11 VAR	1.4-5 VAR	1.6-5 VAR	1.8–5 VAR	2-6 VAR	1.8–5 VAR
3			0.7693	0.7767	0.7724	0.7782	0.7843	0.8029	0.8024
			77.46%	78.42%	79.15%	77.33%	77.70%	79.95%	78.86%
			1.4-6 VAR	1.6–5 VAR	1.4–5 VAR	1.6-8 VAR	1.8–8 VAR	1.8–8 VAR	2.2–7 VAR
4			0.7772	0.7714	0.7813	0.7967	0.8079	0.8142	0.8184
			78.22%	78.13%	78.18%	79.81%	79.66%	79.86%	80.69%
			1.4–7 VAR	1.4–7 VAR	1.4-8 VAR	1.4-6 VAR	1.8–6 VAR	2-8 VAR	2–7 VAR
5			0.7796	0.7980	0.8068	0.8092	0.8078	0.8231	0.8253
			78.29%	79.95%	79.17%	79.98%	79.70%	80.76%	80.71%
			1.4-6 VAR	1-9 VAR	1.4-9 VAR	1.6–11 VAR	1.8–7 VAR	2-11 VAR	2.2–8 VAR
6			0.7673	0.7759	0.7910	0.8163	0.8256	0.8243	0.8225
			78.95%	76.58%	78.63%	79.71%	80.82%	80.75%	80.57%
			1.8–9 VAR	0.61–12 VAR	1.4-8 VAR	1.6-9 VAR	1.8–11 VAR	2-9 VAR	2.2–8 VAR
7			0.7678	0.7938	0.8033	0.8163	0.8277	0.8259	0.8238
			78.96%	77.37%	80.15%	80.39%	80.88%	80.33%	80.45%
			1.4-9 VAR	0.61–12 VAR	1.4-9 VAR	1.6–7 VAR	1.8–11 VAR	2-8 VAR	2.2–8 VAR
8			0.8139	0.8257	0.8286	0.8326	0.8311	0.8284	0.8275
			79.93%	81.01%	80.04%	81.73%	82.00%	81.15%	80.34%
			0.8–9 VAR	1–13 VAR	1.4-10 VAR	1.6-12 VAR	1.8–11 VAR	2-8 VAR	2.2–8 VAR
9			0.8028	0.8245	0.8301	0.8315	0.8297	0.8294	0.8282
			79.94%	80.87%	80.51%	81.02%	80.28%	80.78%	79.84%
			0.8–7 VAR	1-13 VAR	1.4–12 VAR	1.6–12 VAR	1.8–12 VAR	2–12 VAR	2.2–11 VAR
10			0.7807	0.8188	0.8239	0.8233	0.8211	0.8205	0.8205
			79.41%	80.87%	80.54%	80.24%	81.02%	80.68%	80.18%
			2.2–12 VAR	1-12 VAR	1.4–12 VAR	1.6–12 VAR	1.8–10 VAR	2-11 VAR	2.2–11 VAR
12			0.7876	0.7977	0.8087	0.8083	0.8061	0.8155	0.8008
			80.30%	79.31%	79.78%	79.67%	79.77%	79.47%	78.81%
			2.2–11 VAR	1.2–10 VAR	1.2–11 VAR	1.4–10 VAR	1.6-7 VAR	1.8–11 VAR	2.2-6 VAR

Table 4. AUCs, accuracies, distance threshold and number of selected variables in HuGCDN2014 with Fixed Dista

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t004

comes first. From these results, we can see that the vertical structures (Vmax and LAM) in RPs are in first place, and diagonal structures (Lmax) in second place, for classification purposes. The latter can be justified because diagonal structures are also found in the RPs of nonapnea minutes (Figs 6 and 7), due to de RSA component, although they are not as notable as in the apnea minutes, where the CVHR is predominant. Furthermore, there are two variables that play an important role for apnea minute quantification, and are considered after the feature selection process in both databases. They belong to the group of features not used before in this context: Clust and ENTW. The remaining selected features seem to be database dependent. In Physionet, the RT, included in the subset of newly used features, is chosen for every dimension, and T1, TT and T2 are also considered in 3–4 cases out of 7. The remaining variables are occasionally selected: ENTR, RPDE, RF and Trans, depending on the dimension. However, in the HuGCDN2014 database, results are more stable. Practically the same set of features is selected for all dimensions, except for TT, that is only chosen twice. The other



DELAY	DIMENSION	1	3	4	5	6	7	8	9
1		0.7964	0.8248	0.8151	0.8128	0.8150	0.8226	0.8227	0.8188
		80.89%	80.79%	79.80%	80.30%	80.48%	80.90%	80.78%	80.69%
		15%–7 VAR	20%-11 VAR	17.5%–13 VAR	20%-10 VAR	20%-10 VAR	20%-10 VAR	17.5%-10 VAR	15%-10 VAR
2			0.8192	0.8217	0.8268	0.8345	0.8382	0.8437	0.8445
			80.88%	81.59%	81.30%	81.27%	81.02%	81.33%	82.30%
			15%–13 VAR	2.5%-10 VAR	2.5%-11 VAR	20%-11 VAR	20%-11 VAR	20%-12 VAR	12.5%-14 VAR
3			0.8240	0.8343	0.8353	0.8410	0.8449	0.8476	0.8486
			81.09%	82.18%	82.04%	81.01%	80.93%	81.68%	82.11%
			7.5%–11 VAR	5%-11 VAR	5%-10 VAR	7.5%–13 VAR	5%–9 VAR	10%–10 VAR	10%-10 VAR
4			0.8358	0.8417	0.8464	0.8407	0.8458	0.8541	0.8542
			82.66%	82.81%	83.15%	82.09%	82.25%	82.49%	83.44%
			5%-10 VAR	2.5%–5 VAR	2.5%–7 VAR	10%–15 VAR	12.5%–11 VAR	2.5%–8 VAR	5%-10 VAR
5			0.8443	0.8491	0.8520	0.8591	0.8585	0.8622	0.8581
			82.59%	83.23%	83.12%	83.23%	83.61%	83.64%	84.18%
			2.5%-5 VAR	5%-7 VAR	5%-9 VAR	5%–9 VAR	5%-8 VAR	5%-10 VAR	5%-6 VAR
6			0.8429	0.8478	0.8540	0.8571	0.8588	0.8574	0.8599
			82.95%	83.02%	83.37%	83.49%	83.46%	83.57%	83.70%
			5%–7 VAR	5%-8 VAR	5%-8 VAR	5%–6 VAR	5%-7 VAR	5%-10 VAR	5%–6 VAR
7			0.8439	0.8485	0.85644	0.8578	0.8528	0.8511	0.8495
			83.28%	83.28%	83.49%	83.56%	83.73%	83.52%	83.52%
			5%-7 VAR	5%-9 VAR	5%-7 VAR	5%-6 VAR	5%-10 VAR	5%-8 VAR	5%-10 VAR
8			0.8494	0.8515	0.85638	0.8526	0.8526	0.8521	0.8522
			82.94%	83.33%	83.64%	83.76%	83.67%	83.69%	83.63%
			5%-6 VAR	5%-7 VAR	5%-6 VAR	5%-10 VAR	7.5%–9 VAR	7.5%–9 VAR	7.5%-8 VAR
9			0.8503	0.8538	0.8518	0.8517	0.8518	0.8531	0.8536
			83.06%	83.65%	83.40%	83.57%	83.76%	83.03%	84.04%
			5%-6 VAR	5%-6 VAR	5%-7 VAR	5%-9 VAR	10%-8 VAR	7.5%–8 VAR	10%-7 VAR
10			0.8467	0.8500	0.8534	0.8520	0.8523	0.8528	0.8492
			82.69%	82.91%	83.58%	83.17%	83.09%	83.09%	82.59%
			5%-7 VAR	7.5%–8 VAR	5%-6 VAR	5%-8 VAR	7.5%–7 VAR	7.5%–7 VAR	7.5%–6 VAR
12			0.8450	0.8449	0.8474	0.8471	0.8488	0.8518	0.8508
			81.63%	82.57%	83.26%	81.80%	83.08%	83.45%	83.10%
			10%-9 VAR	20%-12 VAR	15%-8 VAR	17.5%-8 VAR	10%-8 VAR	10%-7 VAR	10%-9 VAR

Table 5. AUCs, accuracies, FAN and number of selected variables in HuGCDN2014 with FAN method.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t005

selected features, listed according to their position in the ranking are: ENTR, T2, Trans, L, DET, RPDE and RF.

In the FAN Method, we find for both databases five variables with an outstanding role in the classification process: Clust, LAM, RTmax, T1 and DET. Clust, originating in the complex network theory, RTmax and T1, related to recurrence times, LAM, a vertical characteristic, and DET, a diagonal one. According to Tables 7 and 9, DET is the preferred feature from the diagonal ones, instead of Lmax. But, here, as in the Fixed Distance Method, the vertical feature LAM stands out against the diagonal variable, DET. Especially interesting is the inclusion of Clust and RTmax because neither is commonly used in the studies where RQA is applied to HRV in sleep apnea. Comparing our outcomes with those obtained by Nguyen et al. [13], the only authors that have introduced the FAN method for sleep apnea quantification, we can see that DET, LAM and T1 are also included in the set of selected features. In particular, DET and LAM are always chosen regardless of the percentage of neighbours considered, reinforcing



Fig 3. AUCs and accuracies for different dimensions and delays in Physionet. (A and B) Fixed Distance Method. (C and D) FAN Method.







https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g004



m-τ	σ	AUC	Acc(%)		Selected Features									
3-1	1.2	0.9012	83.19	Vmax	Lmax	ENTR	LAM	T2	RT	Clust	Trans	TT	RPDE	10
4-1	1.2	0.8995	83.28	Vmax	Lmax	RT	T2	LAM	TT	Clust	ENTR	T1		9
5-1	1.4	0.8985	83.32	Vmax	Lmax	RT	LAM	Clust	TT	T2				7
6-1	1.6	0.8979	83.11	Vmax	Lmax	LAM	RT	Clust	ENTW					6
7-1	1.6	0.8997	83.18	Vmax	Lmax	RT	LAM	ENTW	Clust					6
8-1	1.6	0.8998	82.84	Vmax	RT	Lmax	ENTW	Clust	LAM	RPDE	RF	T1	TT	10
9-1	1.8	0.8972	83.24	Vmax	RT	Lmax	Clust	ENTW	LAM	T1				7

Table 6. Features selected in Physionet (Fixed Distance Method) in the best combinations dimension(m)/delay(τ).

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t006

again the importance of diagonal and vertical measures in RPs. Fig.8 shows, for both databases, RR series of an OSA-diagnosed patient, the per-segment manual scoring performed by the practitioner, and the per-segment automatic scoring obtained by the selected parameters. Fig.8A and 8B are obtained according to the best performing parameter values (see Tables 7 and 9).

In summary, we can see that the newly introduced features for sleep apnea quantification play an important role in the classification process. These variables enrich the feature vector and improve both AUCs and accuracies, compared to the results obtained with the most commonly used RQA measures. This implies that there is additional information in the RPs that can be extracted to capture the intergroup differences. Especially important are the clustering coefficient and two features related to the white vertical lines: the maximal Recurrence Time (RTmax) and the Entropy of the White Vertical Lines (ENTRW). Furthermore, features related to the white vertical lines are linked to recurrence time information. This strengthens the relevance of these variables in the characterization of the physiological process. In fact, Webber et al. [63] already pointed out the importance of recurrence times to quantify the periodicities present in dynamical systems as they are able to reveal subtle characteristics of physiological signals. However, results also show there are some features that provide less useful information for classification purposes. Hence, they appear not to be very closely related to the cardiorespiratory dynamic, as they are almost always ruled out in the feature selection process. In particular, REC, TT and Trans.

The values and observed differences in the RQA measures between apnea and nonapnea minutes were visualized as box-plots representing the median, the first and the third quartile (see Figs <u>9</u> and <u>10</u>). Only the selected features for the best combinations dimension (*m*)/delay (τ) in Physionet (Fixed Distance and FAN) and HuGCDN2014 (Fixed Distance and FAN) are included.

Fable 7. Features selected in P	ysionet (FAN Method) in the best combinations	dimension(m)/delay	y(τ)
---------------------------------	---------------------	----------------------------	--------------------	------

m-τ	FAN(%)	AUC	Acc(%)					5	elected Fe	eatures						Var
3-7	7.5	0.9172	85.42	T1	LAM	Clust	RTmax	DET	RT	TT	Vmax	ENTR	T2	RPDE	Lmax	12
4-7	5	0.9213	85.68	T1	LAM	RTmax	Clust	DET	RPDE	ENTR						7
5-5	5	0.9227	86.30	T1	LAM	RTmax	DET	ENTR	Clust	RPDE	Lmax	ENTW				9
6-4	10	0.9215	86.22	T1	Clust	LAM	Vmax	RTmax	Lmax	TT	RPDE					8
7-4	5	0.9253	85.76	Clust	LAM	RTmax	T1	RPDE	Lmax	DET	ENTR	ENTW				9
8-4	7.5	0.9217	85.73	T1	Clust	LAM	RTmax	Vmax	DET	RPDE	Lmax	ENTR				9
9-4	5	0.9198	84.83	Clust	LAM	T1	RTmax	DET	RPDE	Vmax						7

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t007



Table 8. Features selected in HuGCDN2014	(Fixed Distance Method)) in the best combinations	dimension(m)/delav(τ).
		,	

m-τ	σ	AUC	Acc(%)		Selected Features											Var	
3-8	0.8	0.8139	79.93	ENTR	Vmax	ENTW	Lmax	Trans	L	LAM	TT	T2					9
4-8	1	0.8257	81.01	ENTW	Vmax	T2	ENTR	LAM	Lmax	L	DET	Trans	TT	Clust	RF	RPDE	13
5-9	1.4	0.8301	80.51	ENTR	Vmax	Trans	Lmax	LAM	Clust	DET	ENTW	L	T2	RPDE	RF		12
6-8	1.6	0.8326	81.73	LAM	Lmax	ENTW	Vmax	Trans	Clust	T2	DET	RPDE	L	ENTR	RF		12
7-8	1.8	0.8311	82.00	LAM	Clust	Lmax	ENTW	Vmax	T2	DET	Trans	L	RPDE	RF			11
8-9	2	0.8294	80.78	LAM	Vmax	Clust	Lmax	T2	ENTW	DET	Trans	ENTR	RF	RPDE	L		12
9–9	2.2	0.8282	79.84	LAM	Vmax	Clust	Lmax	ENTW	DET	T2	ENTR	Trans	RF	L			11

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t008

Discussion

This is a novel study that performs a thorough exploratory analysis for sleep apnea detection using RQA applied to HRV, in which the contributions to the state of the art are twofold. On the one hand, we focus on finding reference values for the different parameters implied in the RQA approach, namely dimension, delay and distance threshold, when HRV is analyzed in the context of sleep apnea as, until now, there is no agreement about which values to choose (see <u>Table 1</u>). This could be very helpful for authors who start using RQA measures for sleep apnea detection through HRV analysis. In particular, according to our results, we suggest using dimensions 7–8 and delays 4–5, for the embedding, and the FAN method with 5% of neighbors. In fact, a wider range of dimensions, from 5 to 9, could be considered, as the system performs similar with these values. Second, we have combined the commonly used RQA measures with other RQA features that, to the best of our knowledge, no author has used before to discriminate between apnea and nonapnea minutes.

Although the main conclusions reached are independent of the database, in the results analysis we could see several disparities that may be a result of discrepancies in apnea scoring in different sleep laboratories.

Reference values for RQA parameters

Defining values that yield the best results allows us to fulfill one of the main objectives of the article: to further our understanding of sleep apnea characterization based on cardiac rate, and to infer information about the underlying physiological processs. According to the dimensions obtained after the results analysis, 7–8, we can see that dimensions proposed by Zbilut et al [55] for biological systems, namely 10, or by Webber and Zbilut [63], from 10 to 20, were very high and not suitable for all biological systems. As the dimension corresponds to the number of variables expected to influence the system under study, it is worth analyzing the possible cardiorespiratory variables that directly influence the HR control system. Nguyen et al. [13]

Table 9.	Features selected i	in HuGCDN2014	(FAN Method) in the best	t combinations	dimension(m)/del	ay(T
----------	---------------------	---------------	-------------	---------------	----------------	------------------	------

m-τ	FAN(%)	AUC	Acc(%)	Selected Features									Var	
3-9	5	0.8503	83.06	LAM	T1	RTmax	Clust	DET	ENTW					6
4-9	5	0.8538	83.65	LAM	T1	DET	RTmax	Clust	RPDE					6
5-7	5	0.8564	83.49	LAM	DET	T1	ENTW	RTmax	Clust	RPDE				7
6-5	5	0.8591	83.23	DET	LAM	Clust	ENTW	RTmax	L	T1	RT	ENTR		9
7-6	5	0.8588	83.46	LAM	T1	DET	ENTW	L	RTmax	Clust				7
8-5	5	0.8622	83.64	LAM	DET	Clust	L	T1	RTmax	ENTW	RT	RPDE	ENTR	10
9-6	5	0.8599	83.70	LAM	T1	DET	RTmax	Clust	RPDE					6

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t009





https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g005

were the first authors who related the dimension to the cardiorespiratory variables. In their work they propose 6 for the dimension, and the 6 variables they refer to are the following: cardiac output [88], blood pressure [89], respiratory rate [90], SpO2, cardiac repolarization (QT interval) [91] and central venous return [92]. Nevertheless, our results suggest that the



https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g006



Fig 7. Recurrence plots with FAN method. (A and B) Physionet: m = 5, $\tau = 5$, FAN: 5%. (C and D) HuGCDN2014: m 7, $\tau = 6$, FAN: 5%.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g007

underlying system is affected by 7 to 8 variables. Thus, it is important to emphasise the complex interactions that take place in physiological systems. For instance, Riedl et al. [93], based on Granger causality [94], studied the dynamical changes produced in pregnant women suffering from pre-eclampsia. They concentrated on the analysis of the coupling between respiration, systolic and diastolic blood pressure, and heart rate. According to their results, they referred to the baroreflex sensitivity as one of the essential variables to be considered for diagnostic puposes. As, according to the findings of Carlson et al. [95], OSA patients show an impaired baroreflex sensitivity, it seems reasonable to include this variable in the previous list. On the other hand, as blood pressure itself contains two different types of information, namely



Fig 8. RR series of an OSA-diagnosed patient, per-segment manual scoring and per-segment automatic scoring (high level = apnea; low level = nonapnea). (A) Physionet: m = 7, $\tau = 4$, FAN: 0.05%. (B) HuGCDN2014: m = 8, $\tau = 5$, FAN: 0.05%.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g008

PLOS ONE



Fig 9. Boxplots of the selected features in Physionet for the best combination dimension (m)/delay (τ) . (A) Fixed Distance Method. (B) FAN method.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g009

systolic and diastolic blood pressure, we could consider that the number of variables agrees with the dimension proposed in this work. Moreover, further studies would be necessary to define the complexity of the system in terms of structural and functional relationships between the variables. It is also worth noting that the HRV is not only influenced by apnea, but also by many additional factors, such as sleep stages, other diseases or medication, that may mask the CVHR pattern [26].

The choice of the delay is trickier (see Figs <u>3</u> and <u>4</u>) as outcomes change significantly depending on its value. According to the delay reconstruction theorem, practically any delay should be appropriate for the embedding [<u>96</u>]. Grassberger et al. [<u>97</u>] also stated that the delay is a noncritical parameter and hence many delays should be suitable for the same system. But in practice, we can infer from our results that not any delay is convenient for the embedding. Values around 4–5 seem to be suitable to construct state vectors that are not autocorrelated.



Fig 10. Boxplots of the selected features in HuGCDN2014 for the best combination dimension (m)/delay (τ) . (A) Fixed Distance Method. (B) FAN Method.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.g010

According to Fig 3C, the delay value chosen by Nguyen et al. [13] for the Physionet database, namely 10, seems to be too high. However, they were able to improve the results obtained with previous recurrence analysis-based approaches. They argued that the main reason, therefore, was a different choice of RP parameters that effectively exploited the difference in nonlinear and nonstationary dynamical information of HRV data during normal and apneic breathing. In our opinion, this rise may have been partially due to the introduction of the FAN Method and partially due to the sophisticated classification process. They used support vector machines (SVM) and neural networks (NN), and a soft decision fusion rule to combine the results of the classifiers. It is worth noting that our work, using only an LDA classifier and 9 features instead of 33, performs better. However, they only included the commonly used RQA measures.

As we have stated in the previous reasoning, and in accordance with other authors, such as Ngamga et al. [79], the selection of proper embedding parameters becomes complicated due to the highly non-stationarity of cardiovascular dynamics. In any case, we recommend embedding when RQA is applied to HRV in sleep apnea, because results are consistently better (see Figs 3 and 4) than those obtained without embedding for a wide range of dimensions and delays, especially in the FAN method.

The FAN method is more suitable for the distance threshold, for a variety of reasons: both AUCs and accuracies are better than in the Fixed Distance Method, for both databases we find similar values for dimension and delay that yield good results, and 5% of neighbours seems to be an adequate value for most cases. Moreover, this implies that the number of neighbours is important [48]. In our opinion, this result is related to the dynamic nature of the state space that represents the underlying system. This dynamic behaviour implies that attractors and couplings between the different variables that affect the system, also evolve with time. In this regard, the FAN Method could be considered as a way to 'normalize' the state space. The fact that the FAN Method is more convenient in this context agrees with other authors' findings. Webber and Marwan stated that, although using a fixed radius is the most commonly used neighbourhood, the FAN Method is more suitable for nonstationary data, such as HRV data, as it allows an analysis based on comparable recurrence structures [98]. On the other hand, Nguyen et al. were the first authors who considered FAN better for HRV analysis in the context of sleep apnea, since it does not require attractors to be of a similar volume for the comparison of state-space behaviours [13].

In summary, there are two crucial conclusions, drawn from the results obtained in the data analysis. First, there is a practical interdependence between the different parameters involved in the RQA approach, namely the embedding (dimension and delay) and the distance parameters. Second, the system performance is completely dependent on the parameter selection. Moreover, we consider the exhaustive exploratory analysis performed in this article of special interest for authors who want to apply RQA to HRV analysis in the context of sleep apnea, since they could apply the values proposed for the RQA parameters as reference values.

Physiological interpretation of selected features

According to the results, vertical and diagonal measures in RPs carry fundamental information for classification purposes, regardless of the database, and of the method used to define the distance threshold. This coincides with the outcomes of Marwan et al. [56] when applying RQA to HRV data. However, in the context of sleep apnea, Maier and Dickhaus [34] stated that the appereance of the RPs for apnea and nonapnea minutes (Figs <u>6</u> and <u>7</u>) suggested the importance of the diagonal structures to detect apneic events. In our opinion, the reason why they obtained poor outcomes using RQA measures could be that they only considered the features

related to diagonal ones. In this way they left out other measures that contribute a great deal to the system performance. Besides, they defined $l_{min} = 4$, the minimal length to consider a diagonal line, instead of 2, a more commonly used value for this parameter. Le et al. [11] and Karandikar et al. [12] pointed out in their works the importance of the vertical lines. Using the Fixed Distance Method applied to the Physionet database, they indicated that the most sensitive RQA feature was Vmax, followed by LAM. However, in our opinion, both types of measures, vertical and diagonal, are crucial to extract from the RPs as much information as possible, and therefore, should be included in any study related to sleep apnea where RQA is applied to HRV. The fact that vertical RQA measures are very sensitive to the embedding makes the selection of dimension and delay an especially important issue [56].

Beyond the importance of vertical and diagonal structures to detect OSA events, it is necessary to analyse the values obtained for the most relevant measures to interpret their physiological significance. According to the results, LAM and Vmax, turn out to have a relevant role in the apnea minutes discrimination. The values obtained for LAM and Vmax (see Figs 9 and 10) are always higher for apnea minutes than for nonapnea minutes. This is due to the occurrence of laminar states, i.e. states that do not change or change very slowly during apnea. LAM gives information about the presence of laminar phases, and Vmax about their duration [45]. LAM and Vmax are inversely proportional to the system complexity. This means that low LAM and Vmax values, found in nonapnea minutes, imply high complexity in the system dynamics, because the system stays briefly in a state similar to the previously occurring one [41]. This behavior can be related to the operation of the cardiovascular regulatory sytem, which is influenced by several factors. In healthy subjects, the cardiovascular system reacts inmediately to system stimuli, thus decreasing the time the organism stays in the same or similar state. However, under pathological circumstances, the control system simplifies and the recurrences to similar states increase [52]. This suggests a loss of complexity and more regularity in the system in the presence of apnea. These results are in line with other authors' findings, not only in the context of the cardiovascular system: Mendez et al. [6] refer to the HRV loss of complexity in sleep apnea, Javorka et al. [41] point out the complexity loss and simplification of heart rate dynamics in patients with diabetes mellitus, and Subramaniyam et al. [99] report an increasing degree of structural complexity in the EEG of normal subjects compared to those of patients with epilepsy. Several authors have attempted to explain the causes of this behavior [27,95]. Trzebski et al. [27] studied the nonlinear dynamics of the cardiovascular systems in humans exposed to repetitive voluntary apneas, modeling OSA, and their results also suggest a reduction in the complexity of the cardiovascular control system. One of the reasons they give is the attenuation or inhibition of the arterial baroreflex by chemoreceptor stimulation. In fact, Carlson et al. [95] already stated that OSA patients show an impaired baroreflex sensitivity.

DET and Lmax also increase their values during apnea minutes because the diagonal structures, due to the RSA, are not as evident as those that appear in apnea phases related to the CVHR (see Figs <u>6</u> and <u>7</u>). Higher values during apnea minutes indicate higher predictability and regularity of the system dynamics over time, as stated for Vmax and LAM [<u>41,45</u>]. For a single beat, an increase in DET or Lmax means a higher probability of remaining in the same state as the previous one.

The clustering coefficient gives the probability that two neighbours of any state are also neighbours [72]. Hence, in a periodic system, this measure would take its largest value (CC = 1). Therefore, assuming the increase of diagonal structures in the RPs during apnea events (see Figs <u>6</u> and <u>7</u>), we find higher values for apnea minutes. This measure is particularly important because it has no direct counterpart in RQA [72]. Moreover, it highlights the importance of the quantification of the RP structure, and the topology of the phase space.

In general, we can find the same behavior in the remaining features: higher values for apnea minutes. This fact implies lower HRV, simplification of heart rate dynamics and greater predictability and, ultimately, pathological conditions [41,52].

Limitations of the proposed method

There are two parameters whose effects were not assessed in our experiments, namely the norm (Euclidean, minnorm and maxnorm) and the Theiler window. We always used the Euclidean norm, as Marwan et al. [45] pointed out that there are small differences between the Euclidean norm and the maxnorm. The minnorm is rarely used. As far as the Theiler window is concerned, it was suggested by Theiler in 1986 [100], because it is common to find small distances between points in the reconstructed phase space that are close in time. The Theiler window is usually set to the value of the time delay τ or to $(m-1)\tau$, according to Javorka et al. [53] or to Marwan et al. [45], respectively. Thus, only points that are farther than τ from the diagonal are taken into account for the evaluation of the RQA measures [41]. As in most studies, no Theiler window was used in our experiments. These two parameters are in general not as critical as those evaluated in the current work. Nevertheless, we will consider their assessment in future work to study the possible effects on the results obtained for sleep apnea detection.

On the other hand, some limitations related to the databases need to be pointed out in this study. One of the databases employed for the analysis was the widely used Physionet database, which presents some drawbacks, e. g. a restricted number of subjects, whose age ranges from 27 to 63, or a small number of women included in the dataset (in groups A and B only one each). The latter is especially important as, according to recent studies, there are potential gender differences in HRV sleep apnea information [15]. In future studies, this consideration should be taken into account for a differentiated learning and validation process. Moreover, it would be desirable to include in the database apneic patients with various cardiovascular disorders, that would probably have an impact on the system performance. Therefore, for a clinical validation of the proposed approach, a larger database, including older participants, a higher number of women, as well as cardiac patients, would be necessary. As far as the HuGCDN2014 is concerned, the lack of subjects representing mild and moderate OSA patients in the database is also a limitation that should be considered.

Finally, it should be also pointed out that the difference in the sample frequency used in both databases for the single-lead ECG signal, namely 100 (Physionet) and 200 Hz (HuGCDN2014) could influence the measured distance between consecutive R-peaks.

Comparison with prior work

The performance of the OSA classification approach proposed in this article is compared with existing literature. <u>Table 10</u> shows a selection of the most representative methods that employ the widely used Physionet database with the results obtained for per-segment classification as, for meaningful comparison, results obtained from the same database have to be compared.

Unlike other comparative studies, particular relevance is given to the number of features and the number of recordings used in the experiments. As shown in <u>Table 10</u>, Mendez et al. [6–7] reach high accuracies. However, they rule out 20 recordings that do not satisfy certain criteria of data quality. So, their method requires high-quality datasets, that are not normally available, as physiological signals are, by nature, noisy. In this regard, our method is more robust because it does not require a preselection of high quality data.

Other notable outcomes are those reached by Schrader et al. [8], de Chazal et al. [101], Karandikar et al. [12] and Nguyen et al. [13]. In all these studies, the main weakness is the highdimension feature space, over 20. Cheng et al. [18] compare the performance obtained by



Table 10. Comparison of per-segment OSA detection results on Physionet database.

Method	Year	N° of recordings	N° of features	AUC	Acc(%)
Spectral features and LDA [8]	2000	70	30	-	88.31
Temporal and spectral RR and EDR features and LDA [101]	2003	70	88	-	90
Sample entropy, spectral features [9]	2007	70	6	-	72.9
Temporal and spectral features from RR and QRS area and kNN [6]	2009	50	10	-	88
WA and QDA [7]	2010	50	10	-	89.07
RQA of HRV and EDR, and Autoeural model [12]	2013	70	21	-	88.06
RQA and soft decision fusion rule (SVM and NN) [13]	2014	70	72	-	85.26
			33		84.19
Principal components of QRS and orthogonal subspace projections (LS-SVM) [14]	2015	70	6	0.88	84.74
Hermite basis functions and LS-SVM [17]	2016	70	5	0.83	83.8
Heterogeneous recurrence analysis [18]	2016	35	11	0.91	82.5
RQA (FAN) and LDA (Proposed approach)	2017	70	9	0.9253	
			11	1	86.33

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194462.t010

classical RQA against heterogeneous RQA. In the latter approach, they propose segmenting the state space into a hierarchical structure of local recurrence regions, i.e. in addition to the RQA parameters (delay, dimension and distance threshold), they have to determine the optimal number of subregions. Despite the increased method complexity, their results are worse than ours. Moreover, there are authors, like Varon et al. [14] that derive two signals from the ECG, RR and EDR. However, in our approach, only the RR interval series is obtained from the ECG, thus simplifying the preprocessing stage.

From Table 10 we can conclude that the proposed method outperforms those proposed in the most recent literature. In particular, the results obtained are better than the best ones reached so far using RQA on sleep apnea [13]. So, we can consider our outcomes very promising. In this regard, it is important to highlight that, although other authors have questioned the utility of RQA to yield additional insight into sleep apnea recognition from HRV [34], the results obtained in this article demonstrate that applying adequate values for the RQA parameters, and including other RQA measures in addition to the classic ones, yield better results than other previous approaches.

In summary, outcomes indicate that the use of single-lead ECGs can perform well in the detection of sleep apnea events. Nevertheless, more effort should be done to construct a model and to define the most valuable features for a better understanding of the physiological phenomena underlying sleep apnea.

Conclusions

This article presents a methodology for the automatic detection of sleep apnea events from single–lead ECG. It is based on nonlinear cardiorespiratory dynamics and the contributions to the state of the art are twofold. On the one hand, we focused on finding reference values for the different parameters implied in the RQA approach, namely dimension, delay and threshold distance, when RQA is applied to HRV in the context of sleep apnea as, until now, there is no agreement about which values to choose. Therefore, two different databases were introduced in order to give results a more generalizable character. In this respect, we have concluded, after intensive computational analysis of recurrence, that working with dimensions around 7–8 and delays about 4–5, together with the FAN method with 5% of neighbours, yield the best results.

Second, we have combined the commonly used RQA measures with other RQA features that, to the best of our knowledge, no author has used before to discriminate between apnea

and nonapnea minutes. In this respect, we concluded that the newly used features, especially the clustering coefficient (Clust), the entropy of the white vertical lines (ENTW) and the maximal recurrence time (RTmax), contribute valuable information about the presence or absence of breathing pauses during sleep. So, these features can be considered especially interesting for characterization purposes.

As far as the results are concerned, our system outperforms, using a relatively small set of features, other methods reported in the most recent literature for fully automated algorithms. In particular, the best results in Physionet are AUC = 0.93 and Acc = 86.33%, and in HuGCDN2014, AUC = 0.86 and Acc = 84.18%.

In summary, we have proposed a method that performs well in the detection of sleep apnea events and can help us further our understanding of the underlying process from a cardiac rate point of view. The fact that we use only single-lead ECG signals and a classifier that shows a good performance/complexity ratio encourages the development of home-based OSA screening devices.

Acknowledgments

We would like to thank the staff of the Dr. Negrín University Hospital Sleep Unit for their support in the acquisition of the data.

Author Contributions

Conceptualization: Sofía Martín-González, Juan L. Navarro-Mesa, Antonio G. Ravelo-García.

Data curation: Sofía Martín-González, Gabriel Juliá-Serdá, Antonio G. Ravelo-García.

Formal analysis: Sofía Martín-González, Juan L. Navarro-Mesa, G. Marcelo Ramírez-Ávila, Antonio G. Ravelo-García.

Funding acquisition: Juan L. Navarro-Mesa.

Investigation: Sofía Martín-González, Antonio G. Ravelo-García.

Methodology: Sofía Martín-González, G. Marcelo Ramírez-Ávila, Antonio G. Ravelo-García.

Project administration: Sofía Martín-González, Juan L. Navarro-Mesa, Antonio G. Ravelo-García.

Resources: Gabriel Juliá-Serdá, Antonio G. Ravelo-García.

Software: Sofía Martín-González, G. Marcelo Ramírez-Ávila, Antonio G. Ravelo-García.

Supervision: Juan L. Navarro-Mesa, Antonio G. Ravelo-García.

Validation: Sofía Martín-González, Juan L. Navarro-Mesa, G. Marcelo Ramírez-Ávila, Antonio G. Ravelo-García.

Visualization: Sofía Martín-González, Antonio G. Ravelo-García.

Writing - original draft: Sofía Martín-González.

Writing – review & editing: Sofía Martín-González, Gabriel Juliá-Serdá, G. Marcelo Ramírez-Ávila, Antonio G. Ravelo-García.

References

1. Cruz AA. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. World Health Organization. 2007.

Characterization and detection of sleep apnea events using Recurrence Quantification Analysis

- Phillipson E. Sleep Apnea—A Major Public Health Problem. New England Journal of Medicine. 1993; 328(17): 1271–1273. <u>https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281712</u> PMID: <u>8464440</u>
- Redline S, Quan SF. Sleep Apnea: A Common Mechanism for the Deadly Triad—Cardiovascular Disease, Diabetes, and Cancer?. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012; 186 (2): 123–124. https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0657ED PMID: 22798414
- Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, et al. Eight Hours of Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Patients with Prediabetes. A Randomized Controlled Trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015; 192(1): 96–105. <u>https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1564OC</u> PMID: <u>25897569</u>
- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proceedings of the American Thoracic Society. 2008; 5(2): 136–143. <u>https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG</u> PMID: <u>18250205</u>
- Mendez MO, Bianchi AM, Matteucci M, Cerutti S, Penzel T. Sleep apnea screening by autoregressive models from a single ECG lead. IEEE transactions on biomedical engineering. 2009; 56(12): 2838– 2850. https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2029563 PMID: <u>19709961</u>
- Mendez MO, Corthout J, Van Huffel S, Matteucci M, Penzel T, Cerutti S, et al. Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis. Physiological measurement. 2010; 31(3): 273. <u>https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/3/001</u> PMID: <u>20086277</u>
- Schrader M, Zywietz C, Von Einem V, Widiger B, Joseph G. Detection of sleep apnea in single channel ECGs from the PhysioNet data base. Computers in Cardiology 2000. IEEE; 2000. p. 263–266.
- Al-Angari H, Sahakian A. Use of sample entropy approach to study heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2007; 54(10): 1900–1904. <u>https://doi.org/10.1109/TBME.2006.889772</u> PMID: <u>17926691</u>
- Yildiz A, Akın M, Poyraz M. An expert system for automated recognition of patients with obstructive sleep apnea using electrocardiogram recordings. Expert Systems with Applications. 2011; 38(10): 12880–12890.
- Le TQ, Cheng C, Sangasoongsong A, Bukkapatnam ST. Prediction of sleep apnea episodes from a wireless wearable multisensor suite. IEEE Point-of-Care Healthcare Technologies (PHT) 2013. IEEE; 2013. p. 152–155.
- Karandikar K, Le TQ, Sa-ngasoongsong A, Wongdhamma W, Bukkapatnam ST. Detection of sleep apnea events via tracking nonlinear dynamic cardio-respiratory coupling from electrocardiogram signals. Neural Engineering (NER) 2013. IEEE; 2013. p. 1358–1361.
- Nguyen HD, Wilkins BA, Cheng Q, Benjamin BA. An online sleep apnea detection method based on recurrence quantification analysis. *IEEE journal of biomedical and health informatics*. 2014; 18(4): 1285–1293. <u>https://doi.org/10.1109/JBHI.2013.2292928</u> PMID: <u>25014935</u>
- Varon C, Caicedo A, Testelmans D, Buyse B, Van Huffel S. A novel algorithm for the automatic detection of sleep apnea from single-lead ECG. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2015; 62 (9): 2269–2278. https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2422378 PMID: 25879836
- Gutiérrez-Tobal G, Álvarez D, Gomez-Pilar J, del Campo F, Hornero R. Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women. Entropy. 2015; 17(1): 123–141.
- Ravelo-García AG, Kraemer JF, Navarro-Mesa JL, Hernández-Pérez E, Navarro-Esteva J, Juliá-Serdá G, et al. Oxygen Saturation and RR Intervals Feature Selection for Sleep Apnea Detection. Entropy. 2015; 17(5): 2932–2957.
- Sharma H, Sharma K. An algorithm for sleep apnea detection from single-lead ECG using Hermite basis functions. Computers in biology and medicine. 2016; 77: 116–124. <u>https://doi.org/10.1016/j. compbiomed.2016.08.012</u> PMID: 27543782
- Cheng C, Kan C, Yang H. Heterogeneous recurrence analysis of heartbeat dynamics for the identification of sleep apnea events. Computers in biology and medicine. 2016; 75: 10–18. <u>https://doi.org/10. 1016/j.compbiomed.2016.05.006</u> PMID: <u>27228436</u>
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007. AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Journal of clinical sleep medicine. 2012; 8: 597–619. <u>https://doi.org/10.5664/jcsm.2172</u> PMID: <u>23066376</u>
- Ravelo-García A, Navarro-Mesa J, Casanova-Blancas U, Martin-Gonzalez S, Quintana-Morales P, Guerra-Moreno I, et al. Application of the Permutation Entropy over the Heart Rate Variability for the Improvement of Electrocardiogram-based Sleep Breathing Pause Detection. Entropy. 2015; 17(3): 914–927.

- Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. Medical and biological engineering and computing. 2006; 44(12): 1031–1051. <u>https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0</u> PMID: <u>17111118</u>
- Bartsch RP, Schumann AY, Kantelhardt JW, Penzel T, Ivanov PC. Phase transitions in physiologic coupling. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012; 109(26): 10181–10186.
- Bartsch R, Kantelhardt JW, Penzel T, Havlin S. Experimental evidence for phase synchronization transitions in the human cardiorespiratory system. Physical review letters. 2007; 98(5): 054102. <u>https:// doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.054102</u> PMID: <u>17358862</u>
- Bonsignore MR, Romano S, Marrone O, Chiodi M, Bonsignore G. Different heart rate patterns in obstructive apneas during NREM sleep. Sleep. 1997; 20: 1167–1174. PMID: <u>9493928</u>
- Goldberger AL. Giles F. filley lecture. complex systems. Proceedings of the American Thoracic Society. 2006; 3(6): 467–471. <u>https://doi.org/10.1513/pats.200603-028MS</u> PMID: <u>16921107</u>
- Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A. Comparison of Detrended Fluctuation Analysis and Spectral Analysis for Heart Rate Variability in Sleep and Sleep Apnea. IEEE Transactions on biomedical engineering. 2003; 50(10): 1143–1151. <u>https://doi.org/10.1109/TBME.2003.817636</u> PMID: <u>14560767</u>
- Trzebski A, Śmietanowski M. Non-linear dynamics of cardiovascular system in humans exposed to repetitive apneas modeling obstructive sleep apnea: aggregated time series data analysis. Autonomic Neuroscience. 2001; 90(1): 106–115.
- Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, Van De Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. Circulation. 1998; 98(11): 1071–1077. PMID: <u>9736593</u>
- Guilleminault C, Winkle R, Connolly S, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome: Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. The Lancet. 1984; 323(8369): 126–131.
- Ravelo-García A, Navarro-Mesa JL, Martín-González S, Hernández-Pérez E, Quintana-Morales P, Guerra-Moreno I, et al. Cepstrum Coefficients of the RR Series for the Detection of Obstructive Sleep Apnea Based on Different Classifiers. International Conference on Computer Aided Systems Theory 2013. Springer, Berlin, Heidelberg; 2013. p. 266–271.
- Tayel MB, Eslam IA. Review: Nonlinear Techniques for Analysis of Heart Rate Variability. International Journal of Research in Engineering and Science (IJRES). 2016; 4(2): 45–60.
- Zbilut JP, Santucci PA, Yang SY, Podolski JL. Linear and nonlinear evaluation of ventricular arrhythmias. International Symposium on Medical Data Analysis 2002. Springer Berlin Heidelberg; 2002. p. 151–157.
- Wessel N, Marwan N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Kurths J. Recurrence quantification analysis to characterise the heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia. International Symposium on Medical Data Analysis 2001. Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 295–301.
- Maier C, Dickhaus H. Recurrence analysis of nocturnal heart rate in sleep apnea patients. Biomedizinische Technik. 2006; 51(4): 224–228. <u>https://doi.org/10.1515/BMT.2006.042</u> PMID: <u>17061944</u>
- 35. Yang H, Bukkapatnam ST, Komanduri R. Nonlinear adaptive wavelet analysis of electrocardiogram signals. Physical Review E. 2007; 76(2): 026214.
- Mohebbi M, Ghassemian H. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using recurrence plot-based features of the RR-interval signal. Physiological measurement. 2011; 32(8): 1147. <u>https://doi.org/10. 1088/0967-3334/32/8/010</u> PMID: <u>21709338</u>
- Ravelo-García AG, Saavedra-Santana P, Juliá-Serdá G, Navarro-Mesa JL, Navarro-Esteva J, Álvarez-López X, et al. Symbolic dynamics marker of heart rate variability combined with clinical variables enhance obstructive sleep apnea screening. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2014; 24(2): 024404.
- Schumacher A. Linear and nonlinear approaches to the analysis of RR interval variability. Biological research for nursing. 2004; 5(3): 211–221. <u>https://doi.org/10.1177/1099800403260619</u> PMID: <u>14737922</u>
- Webber CL, Zbilut JP. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. Journal of applied physiology. 1994; 76(2): 965–973. <u>https://doi.org/10.1152/jappl. 1994.76.2.965</u> PMID: <u>8175612</u>
- Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, Mezzetti S, Porta A, Cerutti S, et al. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. Cardiovascular Research. 1996; 31(3): 441–446. PMID: <u>8681331</u>
- Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Lazarova Z, Javorkova J, Javorka K. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. Clinical physiology and functional imaging. 2008; 28(5): 326–331. <u>https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2008.00813.x</u> PMID: <u>18507669</u>

Characterization and detection of sleep apnea events using Recurrence Quantification Analysis

- Glass L. Introduction to controversial topics in nonlinear science: Is the normal heart rate chaotic? Chaos. 2009; 19(2): 028501. <u>https://doi.org/10.1063/1.3156832</u> PMID: <u>19566276</u>
- **43.** Zbilut JP, Webber CL. Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots. Physics letters A. 1992; 171(3–4): 199–203.
- Zbilut JP, Marwan N. The Wiener–Khinchin theorem and recurrence quantification. Physics Letters A. 2008; 372(44): 6622–6626.
- Marwan N, Romano MC, Thiel M, Kurths J. Recurrence plots for the analysis of complex systems. Physics reports. 2007; 438(5): 237–329.
- 46. Ding H, Crozier S, Wilson S. Optimization of Euclidean distance threshold in the application of recurrence quantification analysis to heart rate variability studies. Chaos, Solitons & Fractals. 2008; 38(5): 1457–1467.
- Thiel M, Romano MC, Read PL, Kurths J. Estimation of dynamical invariants without embedding by recurrence plots. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2004; 14(2): 234–243.
- Marwan N. How to avoid potential pitfalls in recurrence plot based data analysis. International Journal of Bifurcation and Chaos. 2011; 21(04): 1003–1017.
- Zbilut JP, Koebbe M, Loeb H, Mayer-Kress G. Use of recurrence plots in the analysis of heart beat intervals. Computers in Cardiology 1990. IEEE; 1990. p. 263–266.
- Mammoliti R, Landini L, Pola S, Raciti M, Santarcangelo E, Emdin M. Recurrence quantification analysis describes the complex and deterministic behavior of heart rate variability in healthy subjects. Computers in Cardiology 1998. IEEE; 1998. p. 145–148.
- Ramírez Ávila GM, Gapelyuk A, Marwan N, Stepan H, Kurths J, Walther T, et al. Classifying healthy women and preeclamptic patients from cardiovascular data using recurrence and complex network methods. Autonomic Neuroscience. 2013; 178(1): 103–110.
- Schlenker J, Socha V, Riedlbauchová L, Nedělka T, Schlenker A, Potočková V, et al. Recurrence plot of heart rate variability signal in patients with vasovagal syncopes. Biomedical Signal Processing and Control. 2016; 25: 1–11.
- Javorka M, Turianikova Z, Tonhajzerova I, Javorka K, Baumert M. The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics. Physiological measurement. 2008; 30(1): 29. <u>https://doi.org/10.1088/0967-3334/30/1/003</u> PMID: <u>19039163</u>
- Giuliani A, Piccirillo G, Marigliano V, Colosimo A. A nonlinear explanation of aging-induced changes in heartbeat dynamics. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1998; 275(4): H1455–H1461. <u>https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.275.4.H1455</u> PMID: <u>29586832</u>
- 55. Zbilut JP, Thomasson N, Webber CL. Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals. Medical engineering & physics. 2002; 24(1): 53–60.
- Marwan N, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Kurths J. Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. Physical review E. 2002; 66(2): 026702.
- Penzel T, Moody G, Mark R, Goldberger A, Peter J. The apnea-ECG database. Computers in Cardiology 2000. IEEE; 2000. p. 255–258.
- Juliá-Serdá, Gabriel; Navarro-Esteva, Javier; Ravelo-García, Antonio G. (2018), "APNEA HRV DATA-SET", Mendeley Data, v1 <u>http://dx.doi.org/10.17632/vv6wdpbrsh.1</u>
- Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. IEEE transactions on biomedical engineering. 1985;(3): 230–236. <u>https://doi.org/10.1109/TBME.1985.325532</u> PMID: <u>3997178</u>
- Wessel N, Voss A, Malberg H, Ziehmann C, Shirdewan A, Meyerfeldt U et al. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. 2000; 11(3): 159–173.
- Poincaré H. Sur le probleme des trois corps et les équations de la dynamique. Acta mathematica. 1890; 13(1): A3–A270.
- Eckmann JP, Kamphorst SO, Ruelle D. Recurrence plots of dynamical systems. EPL (Europhysics Letters). 1987; 4(9): 973.
- Webber CL Jr, Zbilut JP. Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems. Tutorials in contemporary nonlinear methods for the behavioral sciences; 2005. pp: 26–94.
- 64. Kantz H, Schreiber T. Nonlinear time series analysis (Vol. 7). Cambridge University Press; 2004.
- Takens F. Detecting strange attractors in turbulence. Lecture notes in mathematics. 1981; 898(1): 366–381.
- Ivanov PC, Liu KK, Bartsch RP. Focus on the emerging new fields of network physiology and network medicine. New Journal of Physics. 2016; 18(10): 100201.

- Ivanov PC, Liu KK, Lin A, Bartsch RP. Network Physiology: From Neural Plasticity to Organ Network Interactions. In Emergent Complexity from Nonlinearity, in Physics, Engineering and the Life Sciences;2017. pp: 145–165. Springer, Cham.
- Bartsch RP, Liu KK, Bashan A, Ivanov PC. Network physiology: how organ systems dynamically interact. PloS one. 2015; 10(11): e0142143. <u>https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142143</u> PMID: 26555073
- Zbilut JP, Giuliani A, Webber CL. Recurrence quantification analysis and principal components in the detection of short complex signals. Physics Letters A. 1998; 237(3): 131–135.
- Shelhamer M. Nonlinear dynamics in physiology: a state-space approach: World Scientific Publishing Company Incorporated; 2007
- Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang DU. Complex networks: Structure and dynamics. Physics reports. 2006; 424(4): 175–308.
- Marwan N, Donges JF, Zou Y, Donner RV, Kurths J. Complex network approach for recurrence analysis of time series. Physics Letters A. 2009; 373(46): 4246–4254.
- Zou Y, Donner RV, Donges JF, Marwan N, Kurths, J. Identifying shrimps in continuous dynamical systems using recurrence-based methods. EGU General Assembly Conference Abstracts 2010. Vol. 12, p. 8226.
- Donner RV, Small M, Donges JF, Marwan N, Zou Y, Xiang R, et al. Recurrence-based time series analysis by means of complex network methods. International Journal of Bifurcation and Chaos. 2011; 21(04): 1019–1046.
- Censi F, Barbaro V, Bartolini P, Calcagnini G, Michelucci A, Gensini GF, et al. Recurrent patterns of atrial depolarization during atrial fibrillation assessed by recurrence plot quantification. Annals of biomedical engineering. 2000; 28(1): 61–70. PMID: <u>10645789</u>
- Le TQ, Cheng C, Sangasoongsong A, Wongdhamma W, Bukkapatnam ST. Wireless wearable multisensory suite and real-time prediction of obstructive sleep apnea episodes. IEEE journal of translational engineering in health and medicine. 2013; 1: 2700109–2700109. <u>https://doi.org/10.1109/</u> JTEHM.2013.2273354 PMID: 27170854
- Gao JB. Recurrence time statistics for chaotic systems and their applications. Physical Review Letters. 1999; 83(16): 3178.
- Schinkel S, Dimigen O, Marwan N. Selection of recurrence threshold for signal detection. The european physical journal special topics. 2008; 164(1): 45–53.
- Ngamga EJ, Bialonski S, Marwan N, Kurths J, Geier C, Lehnertz K. Evaluation of selected recurrence measures in discriminating pre-ictal and inter-ictal periods from epileptic EEG data. Physics Letters A. 2016; 380(16): 1419–1425.
- Marwan N, Thiel M, Nowaczyk NR. Cross recurrence plot based synchronization of time series. arXiv preprint physics. 2002;0201062.
- Latora V, Marchiori M. Economic small-world behavior in weighted networks. The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems. 2003; 32(2): 249–263.
- Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world'networks. Nature. 1998; 393(6684): 440– 442. <u>https://doi.org/10.1038/30918</u> PMID: <u>9623998</u>
- Cao L. Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series. Physica D: Nonlinear Phenomena. 1997; 110(1): 43–50.
- Kennel MB, Brown R, Abarbanel HD. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. Physical review A. 1992; 45(6): 3403.
- Thiel M, Romano MC, Kurths J, Meucci R, Allaria E, Arecchi FT. Influence of observational noise on the recurrence quantification analysis. Physica D: Nonlinear Phenomena. 2002; 171(3): 138–152.
- Matassini L, Kantz H, Hołyst J, Hegger R. Optimizing of recurrence plots for noise reduction. Physical Review E. 2002; 65(2): 021102.
- beim Graben P, Sellers KK, Fröhlich F, Hutt A. Optimal estimation of recurrence structures from time series. EPL (Europhysics Letters). 2016; 114(3): 38003.
- 88. Hall JE, Guyton AC. Textbook of medical physiology. Elsevier Inc; 2006.
- 89. Klabunde RE. Hypertrophy. Cardiovascular Physiology Concepts; 2005.
- 90. Tortora GJ, Derrickson BH. Principles of anatomy and physiology. John Wiley & Sons; 2008.
- Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). The American journal of cardiology. 1992; 70(7): 797–801. PMID: <u>1519533</u>

Characterization and detection of sleep apnea events using Recurrence Quantification Analysis

- Brengelmann GL. A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. Journal of Applied Physiology. 2003; 94(3): 849–859. PMID: <u>12391065</u>
- 93. Riedl M, Suhrbier A, Stepan H, Kurths J, Wessel N. Short-term couplings of the cardiovascular system in pregnant women suffering from pre-eclampsia. Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2010; 368(1918): 2237–2250.
- 94. Granger CWJ. Investigating causal relationships by econometric models and cross-spectral methods. Econometrica. 1969; 37: 424–438.
- Carlson JT, Hedner J, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1996; 154(5): 1490–1496. <u>https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912770</u> PMID: <u>8912770</u>
- Packard NH, Crutchfield JP, Farmer JD, Shaw RS. Geometry from a time series. Physical review letters. 1980; 45(9): 712.
- Grassberger P, Schreiber T, Schaffrath C. Nonlinear time sequence analysis. International Journal of Bifurcation and Chaos. 1991; 1(03): 521–547.
- Marwan N, Webber CL. Mathematical and computational foundations of recurrence quantifications. In: Webber CL Jr, Marwan N, editors. Recurrence quantification. Cham: Springer; 2015. pp. 3–43.
- Subramaniyam NP, Hyttinen J. Characterization of dynamical systems under noise using recurrence networks: application to simulated and EEG data. Physics Letters A. 2014; 378(46): 3464–3474.
- Theiler J. Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. Physical review A. 1986; 34(3): 2427.
- 101. de Chazal P, Heneghan C, Sheridan E, Reilly R, Nolan P, O'Malley M. Automated processing of the single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnoea. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2003; 50(6): 686–696. <u>https://doi.org/10.1109/TBME.2003.812203</u> PMID: <u>12814235</u>
