

# Análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) en los registros de oximetría para la ayuda en el diagnóstico del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño infantil

F. Vaquerizo Villar<sup>1</sup>, D. Álvarez González<sup>1,2</sup>, L. Kheirandish Gozal<sup>3</sup>, G.C. Gutiérrez Tobal<sup>1</sup>, V. Barroso García<sup>1</sup>, R. Romero Oraá<sup>1</sup>, A. Crespo Sedano<sup>1,2</sup>, F. del Campo<sup>1,2</sup>, D. Gozal<sup>3</sup>, R. Hornero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, fernando.vaquerizo@gib.tel.uva.es

<sup>2</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España, fsas@telefonica.net

<sup>3</sup> Dept. of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, Estados Unidos, dgozal@peds.bsd.uchicago.edu

## Resumen

*En este estudio se pretende simplificar el diagnóstico del Síndrome de la Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) infantil. Para ello, se ha desarrollado una metodología basada en el análisis automático de la señal de saturación de oxígeno en sangre (SpO<sub>2</sub>) procedente de la oximetría nocturna. Se ha utilizado una base de datos compuesta por registros de SpO<sub>2</sub> de 298 niños. En primer lugar, se ha aplicado el análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) para extraer características que permitan caracterizar relaciones de escala y fluctuaciones producidas en la señal de SpO<sub>2</sub>. A continuación, se ha entrenado un clasificador binario basado en análisis discriminante lineal (LDA) a partir de las características extraídas para determinar la presencia de SAHS. Esta metodología se ha evaluado utilizando tres puntos de corte del índice de apnea-hipopnea (IAH) empleados para determinar la severidad del SAHS en niños: 1, 5 y 10 eventos por hora de sueño (e/h). Los resultados obtenidos mostraron diferencias en las fluctuaciones y las relaciones de escala de la señal de SpO<sub>2</sub> asociadas a la severidad del SAHS. En términos de precisión, el modelo LDA alcanzó un elevado rendimiento diagnóstico a la hora de determinar la presencia de SAHS moderado (IAH ≥ 5 e/h, 81.2%) y SAHS severo (IAH ≥ 10 e/h, 84.6%). Estos resultados sugieren que el análisis de la señal de SpO<sub>2</sub> mediante DFA es útil para determinar la presencia de SAHS infantil moderado-a-severo.*

## 1. Introducción

El Síndrome de la Apnea-Hipopnea del Sueño en niños (SAHS) es un trastorno respiratorio caracterizado por la aparición recurrente de eventos de ausencia completa (apnea) y/o reducción significativa (hipopnea) del flujo aéreo durante el sueño [1]. El SAHS tiene una alta prevalencia (1-5%) en la población infantil y, además, se trata de una patología infradiagnosticada [1,2]. En caso de no ser tratada, esta enfermedad puede tener múltiples consecuencias negativas para la salud y el desarrollo de los niños, como la disfunción cardiometabólica, el déficit neurocognitivo o el retraso en el crecimiento [1].

La técnica de diagnóstico estándar del SAHS infantil es la polisomnografía (PSG) nocturna, prueba en la que se registran múltiples señales cardiorrespiratorias y neurofisiológicas durante el sueño [1]. Sin embargo, la PSG es una prueba de elevado coste económico, ya que requiere la presencia del niño y personal médico especializado durante la noche en una unidad de sueño [1].

Además, se trata de una prueba altamente intrusiva para los niños debido al uso de múltiples sensores y presenta disponibilidad limitada [3,4].

Estas limitaciones, junto con la alta prevalencia de la enfermedad, han potenciado la demanda de técnicas de diagnóstico más sencillas [3]. Además, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda realizar test diagnósticos alternativos a la PSG cuando ésta no se encuentre disponible [1]. En este sentido, uno de los enfoques más comunes es el análisis de un conjunto reducido de señales. Dentro de estas alternativas destaca la oximetría nocturna, ya que se trata de una técnica fiable y sencilla de utilizar en niños. Además, la oximetría nocturna se puede realizar en el domicilio del paciente debido a la existencia de dispositivos portátiles comerciales [3,5].

Estudios previos han demostrado la utilidad del análisis automático de la señal de saturación de oxígeno en sangre (SpO<sub>2</sub>) procedente de la oximetría nocturna en la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil. Varios de estos estudios han mostrado la utilidad de distintas técnicas de análisis no lineal, como son la entropía aproximada [5], la entropía muestral [5,6], la medida de la tendencia central [5,6] y la entropía de múltiples escalas [7]. Por ello, en este estudio se propone el análisis de la señal de SpO<sub>2</sub> mediante una técnica de análisis no lineal: el análisis de fluctuaciones sin tendencias (*Detrended Fluctuation Analysis*, DFA) [8]. El DFA permite estimar información de escala y correlaciones de largo alcance en una serie temporal [9,10]. Se trata de un método adecuado para caracterizar propiedades no estacionarias, como las producidas en la señal de SpO<sub>2</sub> por los eventos de apnea e hipopnea. Además, este método ha demostrado previamente su utilidad para caracterizar relaciones de escala y fluctuaciones producidas en la variabilidad del pulso cardiaco y en la frecuencia cardiaca en pacientes de SAHS [9,10].

En este estudio se parte de la hipótesis de que el DFA podría ser una herramienta útil para caracterizar relaciones de escala y las fluctuaciones producidas en los registros de oximetría asociados al SAHS. El objetivo del estudio es, por tanto, verificar la utilidad del DFA en el diagnóstico del SAHS infantil empleando únicamente la señal SpO<sub>2</sub>. Para conseguir este objetivo, en primer lugar, se han

extraído características de las curvas de evolución del DFA. A continuación, se ha construido un modelo de clasificación mediante análisis discriminante lineal (*Linear Discriminant Analysis*, LDA) [11] a partir de las características extraídas para, finalmente, evaluar el rendimiento diagnóstico de la metodología utilizando distintos puntos de corte de severidad de SAHS infantil.

## 2. Sujetos y señales

En este estudio se ha analizado una base de datos compuesta por 298 niños (166 niños y 132 niñas) de 0 a 13 años de edad. Todos los pacientes fueron remitidos a la unidad del sueño del *Comer Children's Hospital* de la Universidad de Chicago (EE.UU.) por sospecha de padecimiento de SAHS. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado para participar en este estudio y el Comité Ético del Hospital aprobó el protocolo de investigación.

Los registros de SpO<sub>2</sub> fueron adquiridos a una frecuencia de muestreo de 25 Hz. Se aplicó una etapa de preprocesado automático para detectar y eliminar artefactos en las señales de SpO<sub>2</sub> (muestras de SpO<sub>2</sub> inferiores al 50% y tramos de señal con pendiente superior al 4% por segundo) [12]. Posteriormente, se aplicó una ventana de promediado temporal sin solapamiento de 1 segundo a la señal de SpO<sub>2</sub> (frecuencia de muestreo efectiva de 1 Hz). Esta ventana es de tamaño inferior a 3 segundos, que es el tiempo máximo de promediado temporal recomendado por la Academia Americana de Medicina del Sueño (*American Academy of Sleep Medicine*, AASM) [7].

En la PSG, se utilizaron las reglas de la AASM para obtener el índice de apnea-hipopnea (IAH), que determina el número de eventos por hora de sueño (e/h). El IAH es la variable clínica que sirve para determinar la severidad de la enfermedad. En pediatría, se asocia un IAH < 1 e/h al no padecimiento de SAHS, 1 ≤ IAH < 5 e/h con un SAHS leve, 5 ≤ IAH < 10 e/h con un SAHS moderado y un IAH ≥ 10 e/h con un SAHS severo [13]. Por ello, en este estudio se han utilizado los puntos de corte 1 e/h, 5 e/h y 10 e/h del IAH para evaluar la capacidad diagnóstica de la metodología propuesta.

La población bajo estudio se dividió de manera aleatoria en grupo de entrenamiento (50%), utilizado para optimizar la metodología propuesta, y en grupo de test (50%), empleado para validar esta metodología. La tabla 1 muestra las características sociodemográficas y clínicas de la población bajo estudio. No se encontraron diferencias significativas en la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y el IAH entre el grupo de entrenamiento y el grupo de test.

## 3. Metodología

### 3.1. Extracción de características: Análisis de fluctuaciones sin tendencias

DFA es un método que permite detectar fluctuaciones y relaciones de escala en una serie temporal [9]. Dada una señal  $X = x_1, x_2, \dots, x_N$ , DFA se aplica realizando los siguientes pasos [8,9]:

1. Se integra la señal  $x(t)$ :

	Todos	Entrenamiento	Test
<b>Sujetos (n)</b>	298	149	149
<b>Edad (años)</b>	6[4-9]	6[4-9]	7[4-9]
<b>Varones (n)</b>	166 (55.7%)	88 (59.1%)	78 (52.4%)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18.4 [16.3-23.0]	18.4 [16.4-23.2]	18.4 [16.3-22.7]
<b>IAH (e/h)</b>	4.2 [1.8-10.4]	4.3 [1.8-10.5]	4.2 [1.7-10.2]
<b>IAH ≥ 1 (e/h)</b>	254 (85.2%)	127 (85.2%)	127 (85.2%)
<b>IAH ≥ 5 (e/h)</b>	134 (45.0%)	67 (45.0%)	67 (45.0%)
<b>IAH ≥ 10 (e/h)</b>	78 (26.2%)	39 (26.2%)	39 (26.2%)

Los datos se presentan como mediana [rango intercuartil] o n(%).  
IMC: Índice de masa corporal

**Tabla 1.** Características socio-demográficas y clínicas de la población bajo estudio

$$y_i = \sum_{j=1}^i [y_j - X'] \quad (1)$$

donde  $X'$  representa el valor promedio de la señal  $X$ .

2. Se divide la señal integrada en  $B$  ventanas iguales. El tamaño de cada ventana,  $k$ , se encuentra entre 3 y 500.
3. En cada ventana  $b$  se realiza un ajuste de mínimos cuadrados de  $y_i$  por una línea recta  $y^b$ . Así, se obtiene la tendencia local para cada ventana.
4. Se define  $F_b^2(k)$  como la varianza de la fluctuación  $y_i$  de  $y^b$  en la ventana  $b$ -ésima:

$$F_b^2(k) = \frac{1}{k} \sum_{t=(b-1)k+1}^{bk} (y_t - y^b)^2 \quad (2)$$

5. La raíz cuadrada del promedio de  $F_b^2(k)$  a lo largo de todas las ventanas es la fluctuación del valor cuadrático medio de las tendencias locales en  $B$  ventanas, cada una de  $k$  puntos:

$$F(k) = \sqrt{\frac{1}{B} \sum_{b=1}^B F_b^2(k)} \quad (3)$$

6. Finalmente, el estudio de la dependencia logarítmica de  $F(k)$  con respecto a  $k$  permite extraer características del DFA. Los valores de  $F(k)$  proporcionan información acerca de las fluctuaciones de la serie temporal, mientras que el perfil de la curva  $F(k)$  vs.  $k$  permite detectar relaciones de escala presentes en la serie temporal.

### 3.2. Clasificación: Análisis Discriminante Lineal

LDA se aplicó como clasificador binario para asignar automáticamente a cada sujeto al grupo SAHS positivo o al grupo SAHS negativo para cada punto de corte del IAH (1, 5 y 10 e/h). LDA es un algoritmo de aprendizaje supervisado que divide el espacio de características de entrada en regiones de decisión, siendo la frontera que las separa una función lineal [11]. Este método determina, para cada patrón de características de entrada, la función discriminante de cada clase y le asigna la clase para la que el discriminante sea mayor [11].

### 3.3. Análisis estadístico

El rendimiento del clasificador LDA y las características individuales fueron evaluados en términos de sensibilidad, (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y

negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) y precisión (P).

#### 4. Resultados

##### 4.1. Grupo de entrenamiento

En la Figura 1 se muestra el perfil del DFA promedio en escala logarítmica para cada grupo de severidad (IAH <1 e/h, 1 ≤ IAH <5 e/h, 5 ≤ IAH <10 e/h, IAH ≥10 e/h). Se puede apreciar un valor promedio mayor de  $F(k)$  y una mayor pendiente cuanto mayor es la severidad del SAHS en las primeras escalas y un cambio de tendencia en la pendiente del perfil del DFA en las escalas superiores.

Para cuantificar las diferencias en las fluctuaciones de los registros de SpO<sub>2</sub> entre grupos de severidad del SAHS, se ha obtenido como característica, para cada punto de corte del IAH (1, 5 y 10 e/h), el valor de  $F(k)$  en aquella escala  $k=kx$  para la cual hay mayor diferencia en el valor promedio de  $F(k)$  entre SAHS positivos y SAHS negativos. Las escalas obtenidas para cada punto de corte han sido las siguientes:  $kx=144$  (IAH=1 e/h),  $kx=22$  (IAH=5 e/h) y  $kx=23$  (IAH=10 e/h). Además, se han determinado de manera visual, para cada punto de corte del IAH, las distintas regiones de escalado del perfil del DFA en función de la pendiente para cuantificar distintas relaciones de escala asociadas a la severidad del SAHS. Las regiones de escalado obtenidas han sido las siguientes:

- IAH=1 e/h. Región de escalado 1:  $4 \leq k \leq 24$ . Región de escalado 2:  $55 \leq k \leq 500$ .
- IAH=5 e/h. Región de escalado 1:  $4 \leq k \leq 27$ . Región de escalado 2:  $66 \leq k \leq 500$ .
- IAH=10 e/h. Región de escalado 1:  $4 \leq k \leq 25$ . Región de escalado 2:  $40 \leq k \leq 500$ .

Se han extraído como características, para cada valor del IAH, las pendientes en las regiones de escalado 1 ( $\alpha_1$ ) y 2 ( $\alpha_2$ ). Por tanto, se ha conformado un conjunto de partida compuesto de 3 características para cada punto de corte del IAH: ( $F(kx)$ ,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ). A continuación, para cada punto de corte del IAH, se entrenó el clasificador LDA a partir de las 3 características extraídas y se construyó el modelo con la población de entrenamiento.

##### 4.2. Grupo de test

La tabla 2 muestra el rendimiento diagnóstico de las características individuales y el clasificador LDA en el conjunto de test para puntos de corte del IAH de 1, 5 y 10 e/h, respectivamente. En cuanto a las características individuales,  $F(kx_1)$  obtuvo la mayor precisión (71.8%) para el punto de corte IAH= 1 e/h, mientras que  $F(kx_2)$  alcanzó la mayor precisión (76.5%) para un punto de corte de 5 e/h y  $F(kx_3)$  alcanzó la mayor precisión (83.2%) para un punto de corte de 10 e/h. El clasificador LDA diseñado a partir de las características extraídas obtuvo precisiones del 67.1% (64.6% S, 81.8% E), 81.2% (68.7% S, 91.5% E) y 84.6% (71.8% S, 89.1% E) para los puntos de corte del IAH de 1, 5 y 10 e/h, respectivamente.

#### 5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha evaluado la utilidad del DFA en la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil mediante la señal

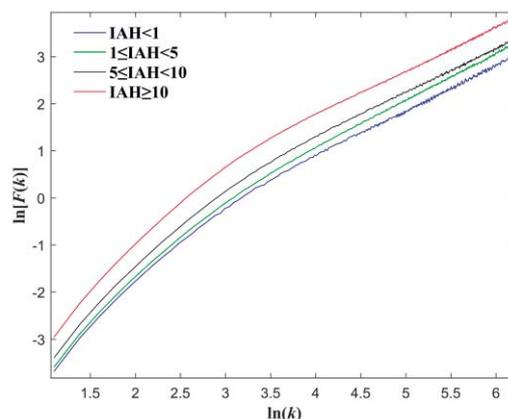


Figura 1. Perfil del DFA, representación de  $F(k)$  vs.  $k$  en escala logarítmica para cada grupo de severidad en el conjunto de entrenamiento.

Punto de corte IAH=1 e/h							
Características	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-	P
$\alpha_1$	63.0	77.3	94.1	26.6	2.77	0.48	65.1
$\alpha_2$	54.3	27.3	81.2	9.4	0.75	1.67	50.3
$F(kx_1)$	73.2	63.6	92.1	29.2	2.01	0.42	71.8
<b>LDA</b>	<b>64.6</b>	<b>81.8</b>	<b>95.4</b>	<b>28.6</b>	<b>3.55</b>	<b>0.43</b>	<b>67.1</b>
Punto de corte IAH=5 e/h							
Características	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-	P
$\alpha_1$	67.2	73.2	67.2	73.2	2.50	0.45	70.5
$\alpha_2$	47.8	40.2	39.5	48.5	0.80	1.30	43.6
$F(kx_1)$	76.1	76.8	72.9	79.7	3.29	0.31	76.5
<b>LDA</b>	<b>68.7</b>	<b>91.5</b>	<b>86.8</b>	<b>78.1</b>	<b>8.05</b>	<b>0.34</b>	<b>81.2</b>
Punto de corte IAH=10 e/h							
Características	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-	P
$\alpha_1$	84.6	67.3	47.8	92.5	2.59	0.23	71.8
$\alpha_2$	48.7	47.3	24.7	72.2	0.92	1.08	47.7
$F(kx_3)$	74.4	86.4	65.9	90.5	5.45	0.30	83.2
<b>LDA</b>	<b>71.8</b>	<b>89.1</b>	<b>70.0</b>	<b>89.9</b>	<b>6.58</b>	<b>0.32</b>	<b>84.6</b>

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de las características individuales extraídas y el clasificador LDA en el conjunto de test para los puntos de corte de 1, 5 y 10 e/h

de oximetría. El parámetro con mayor rendimiento diagnóstico para los distintos puntos de corte de SAHS (1, 5 y 10 e/h) fue  $F(kx)$ . Estos resultados sugieren que hay diferencias en las fluctuaciones en los registros de SpO<sub>2</sub> asociadas a la severidad del SAHS infantil. El modelo LDA diseñado para cada punto de corte a partir de las características extraídas ( $F(kx)$ ,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ) alcanzó un alto rendimiento diagnóstico, especialmente en la detección del SAHS moderado (IAH ≥5 e/h, 81.2%) y el SAHS severo (IAH ≥10 e/h, 84.6%). Además, estos resultados mejoraron el rendimiento de las características individuales para 5 y 10 e/h. Por tanto, las fluctuaciones y las relaciones de escala presentes en los registros de SpO<sub>2</sub> son útiles a la hora de determinar la presencia de SAHS moderado-a-severo en niños.

Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con otros estudios recientes centrados en la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil, que emplean análisis no lineal de registros de SpO<sub>2</sub>. Garde *et al.* [5], combinaron características no lineales de las señales de SpO<sub>2</sub> con índices de oximetría, parámetros temporales, estadísticos y espectrales de las señales de SpO<sub>2</sub> y de la frecuencia de pulso mediante LDA, alcanzando una precisión del 84.9% (IAH<sub>≥5</sub> e/h) en una base de datos de 146 sujetos pediátricos. En el estudio desarrollado por Álvarez *et al.* [6], se construyó un modelo de regresión logística (RL) a partir de parámetros no lineales, estadísticos, espectrales e índices de oximetría de la señal de SpO<sub>2</sub>, obteniendo precisiones del 85.5% (IAH<sub>≥1</sub> e/h), 83.4% (IAH<sub>≥3</sub> e/h) y 82.8% (IAH<sub>≥5</sub> e/h) en una base de datos de 50 niños. De manera similar, Crespo *et al.* [7] emplearon un clasificador RL construido a partir de la entropía de múltiples escalas e índices de oximetría procedentes de la señal de SpO<sub>2</sub>, obteniendo una precisión del 83.9% (IAH<sub>≥3</sub> e/h) en la misma base de datos que Álvarez *et al.* Sin embargo, estos estudios han combinado características no lineales con otros parámetros de la señal de SpO<sub>2</sub>. En cambio, en el presente estudio se ha conseguido un gran rendimiento diagnóstico empleando únicamente una medida no lineal, DFA, en una base de datos mayor que en estudios previos. Hasta donde conocemos es la primera vez que se aplica DFA a registros de SpO<sub>2</sub> en la ayuda a la detección del SAHS infantil y su severidad.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, la base de datos tendría que estar más balanceada entre grupos de severidad para que los resultados sean más generalizables. Además, se debería validar la metodología propuesta en registros de oximetría obtenidos de manera no supervisada en el domicilio de los niños. También sería útil combinar el DFA con técnicas adicionales de extracción de características, así como emplear métodos adicionales de selección de características y clasificación que permitan mejorar el rendimiento diagnóstico de la señal de SpO<sub>2</sub> en el contexto del SAHS infantil.

En resumen, se ha diseñado y optimizado un clasificador LDA a partir de características extraídas del DFA, alcanzando un alto rendimiento diagnóstico en la detección del SAHS moderado y severo. Estas características proporcionan información acerca de las diferencias en las fluctuaciones y las relaciones de escala de la señal de SpO<sub>2</sub> según la severidad del SAHS. Por lo tanto, se podría concluir que el análisis de la señal de SpO<sub>2</sub> mediante DFA es una herramienta útil a la hora de determinar la presencia de SAHS infantil moderado-a-severo.

### Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y FEDER (VA037U16), el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) y FEDER (TEC2014-53196-R y RTC-2015-3446-1), la 'European Commission' y FEDER (POCTEP 0378\_AD\_EEGWA\_2\_P), y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 153/2015). F. Vaquerizo Villar es beneficiario de una Ayuda para contratos predoctorales para la Formación de Profesorado

Universitario (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. V. Barroso García es beneficiaria de una ayuda concedida por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo. D. Álvarez es beneficiario de un contrato Juan de la Cierva financiado por el MINECO (IJCI-2014-22664).

### Referencias

- [1] Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, Lehmann C, Schechter MS, Sheldon S, Shiffman RN, Spruyt K. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*, 2012, vol 130, sup3, pp. e714–e755.
- [2] Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: Do we really know how?. *Sleep Med. Rev*, 2003 vol 7, sup 1, pp. 61–80.
- [3] Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, Manoukian JJ, Brown A, Brouillette RT. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics*, 2004, vol 113, sup 1, pp. e19–e25.
- [4] Katz ES, Mitchell RB, Ambrosio CMD. Obstructive Sleep Apnea in Infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2012, vol 185, sup 8, pp. 805–16.
- [5] Garde A, Dehkordi P, Karlen W, Wensley D, Ansermino JM, Dumont GA. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the phone oximeterTM, 2014, *PLoS One*, vol 9, sup 11, pp. e112959.
- [6] Álvarez D, Alonso-Álvarez ML, Gutiérrez-Tobal GC, A. Crespo A, L. Kheirandish-Gozal L, Hornero R, Gozal D, Terán-Santos J, Del Campo F. Automated Screening of Children With Obstructive Sleep Apnea Using Nocturnal Oximetry: An Alternative to Respiratory Polygraphy in Unattended Settings, *J Clin Sleep Med*, 2017, vol 13, sup 5, pp. 7–11.
- [7] A. Crespo A, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Hornero R, del Campo F. Multiscale Entropy Analysis of Unattended Oximetric Recordings to Assist in the Screening of Paediatric Sleep Apnoea at Home, *Entropy*, 2017, vol 19, sup 6, pp. 284.
- [8] Peng CK, Buldyrev SV, Havlin S, Simons M, Stanley HE, Goldberger AL. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys. Rev. E*, 1994, vol 49, sup 2, pp. 1685-9.
- [9] Park J, Lee H, Lee J, Penzel T, Kesper K, Pinnow I. Evaluation of cardiac modulation in children in response to apnea / hypopnea using the Phone Oximeter TM. *Physiol. Meas*, 2016, vol. 37, sup 2, pp 187–202.
- [10] Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter L, Bunde A. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans. Biomed. Eng*, 2003, vol 50, sup 10, pp. 1143–51.
- [11] Jobson J. Applied multivariate data analysis: volume II: Categorical and Multivariate Methods. Springer Science & Business Media, 2012.
- [12] Magalang UJ, Dmochowski J. Prediction of the Apnea-Hypopnea Index From Overnight Pulse Oximetry. *CHEST J*, 2003, vol 124, sup 5, pp. 1694–1701.
- [13] Tan HL, Gozal D, Ramirez HM, Bandla HPR, Kheirandish-Gozal L. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea, *Sleep*, 2014, vol 37, sup 2, pp. 255–260.