

Využití analýzy variability srdečního rytmu pro detekci spánkové apnoe

Use of heart rate variability analysis for detection of sleep
apnea

Martin Králík, Jiří Kozumplík

xkrali18@stud.feec.vutbr.cz, kozumplik@feec.vutbr.cz

Faculty of Electrical Engineering and Communication Technologies, Brno University of Technology

DOI: -

Abstract: Article deals with usability of heart rate variability (HRV) for sleep apnea syndrome detection, using single lead electrocardiograph (ECG). This is alternative approach for apnea detection with possibility of time and price reduction of examination. First part of article summarises theory of sleep apnea and HRV. Second part deals with ECG signals from Physionet database, extracting features using HRV and statistical evaluation of their usability. Positive results of statistical testing are practically verified, using two classifiers.

Využití analýzy variability srdečního rytmu pro detekci spánkové apnoe

Martin Králík, Jiří Kozumplík

Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií VUT v Brně

Email: xkrali18@stud.feec.vutbr.cz; kozumplik@feec.vutbr.cz

Abstrakt – Článek se zabývá použitelností analýzy variability srdečního rytmu (HRV) k detekci syndromu spánkové apnoe z jednonárodního elektrokardiografu (EKG). Jedná se o alternativní přístup k detekci apnoe, který může snížit časovou i finanční náročnost vyšetření. Úvodní část se zabývá spánkovými apnoemi a teorií HRV. V praktické části se pracuje se signály EKG z databáze Physionet, pomocí analýzy HRV jsou získány klasifikační příznaky a jejich vhodnost je statisticky ověřena. Pozitivní výsledek statistického testování je ověřen i prakticky, pomocí dvou klasifikátorů.

1 Úvod

O důležitosti spánku v životě člověka není pochyb. Je třeba však myslet na to, že nejen délka, ale i kvalita spánku hraje důležitou roli pro zdraví. V dnešní době na člověka působí řada vlivů, které mohou kvalitu spánku negativně ovlivnit. Jednou z kategorií častých spánkových poruch jsou poruchy dýchání vázané na spánek, konkrétně Syndrom spánkové apnoe a hypopnoe. Zlatým standardem pro vyšetření těchto syndromů je polysomnografie [1], takové vyšetření je ale nejen časově náročné ale vzhledem k množství použité techniky nákladné. Opomenout také nelze pohodlí pacienta, pro kterého by bylo vhodnější vyšetření v domácím prostředí. V posledních letech se tak objevují studie, využívající pouze omezené množství snímaných signálů pro detekci apnoe. Největší zaměření je na využití jednosvodové elektrokardiografie (EKG), především díky rozšířenosti Holterovských vyšetření. Použití EKG by pak nejen redukovalo náročnost vyšetření, ale umožnilo vyšetření bez nutnosti přespání ve spánkové laboratoři. Jednou z možností vyhodnocení EKG dat je aplikace analýzy variability srdečního rytmu.

2 Syndrom spánkové apnoe

Spánková apnoe je poruchou dýchání, kdy dochází k opakovanému přerušování dýchání na dobu 10 s a delší. V závislosti na původu přerušování dýchání můžeme dělit spánkové apnoe do třech typů [1]:

- Obstrukční spánková apnoe (OSA) je způsobena kolapsem horních cest dýchacích a je pro ni charakteristická přítomnost dýchacího úsilí.

- Centrální spánková apnoe (CSA) je způsobena poruchou v centrálním řízení dýchání při přechodu do spánku, charakteristická je nepřítomnost dýchacího úsilí.
- Smíšená apnoe je kombinací předchozích dvou druhů, kdy apnoe začíná jako centrální a končí jako obstrukční.

Spánková hypopnoe není přesně definována a podmínky pro její diagnostikování se liší v závislosti na použité literatuře. Běžně se ale udává jako pokles dýchacího objemu o alespoň 50 % [1], doprovázený obvykle poklesem saturace krve kyslíkem o 4 % [2], nicméně tato hodnota se opět liší v závislosti na pracovišti, které provádí diagnostiku.

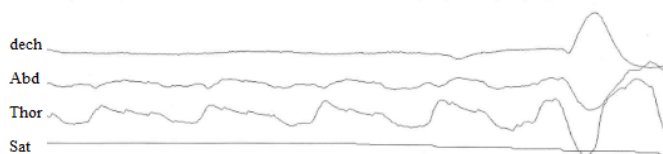
2.1 Obstrukční spánková apnoe

Nejčastějším typem spánkové apnoe je OSA. Různé zdroje uvádějí různě vysokou prevalenci choroby, u lidí středního věku jsou to hodnoty od 3 % u žen a 10 % u mužů [3] až po 9 % u žen a 21 % u mužů [1]. Až 90 % osob trpících OSA si přitom svou nemoc neuvědomuje a tudíž u nich probíhá neléčená [2]. Neléčená OSA přitom může ovlivnit nejen kvalitu života v podobě nespavosti, únavy a depresí, ale být i důležitým faktorem u dalších chorob, jako jsou vysoký krevní tlak, srdeční a mozková příhoda nebo náhlá srdeční smrt [1, 3, 4]

Příčinou OSA je snížený průsvit horních cest dýchacích. Při usínání dochází k relaxaci svalstva, což může v kombinaci s negativním tlakem při nádechu mít za následek uzavření dýchacích cest. Nejdůležitějším faktorem pro vznik OSA je tak obezita mužského typu, která se mimo jiné podílí na zúžení hltanu. Dalším důležitým faktorem je kouření, akutní OSA mohou nastávat při požívání alkoholu před spánkem či užití myorelaxačních léků [1].

Jak již bylo zmíněno, pro vyšetření OSA se provádí polysomnografické vyšetření - celonoční záznam několika biologických signálů. Při cíleném vyšetřování OSA lze použít limitovanou polysomnografii, při níž se nesnímají signály jako EEG nebo pohyby očí. Je ovšem třeba zaznamenávat proud vzduchu před nosem a ústy, dále dýchací pohyby a saturaci krve kyslíkem - oxymetrii. Ukázka takového záznamu je na Obrázku 1. Na něm lze pozorovat v první části dýchací úsilí bez proudění vzduchu. S mírným zpožděním klesá hodnota nasycení kyslíkem. V poslední části záznamu

dochází k uvolnění dýchacích cest doprovázeném hlubokým dýcháním.



Obrázek 1: Ukázka apnoické pauzy a jejího ukončení na PSG záznamech, shora proudění vzduchu, dechové úsilí hrudníku a břicha a oxymetrický záznam [1].

Léčba OSA se liší v závislosti na závažnosti onemocnění. Zejména u silně obezných jedinců je důležitou součástí léčby změna životosprávy a snížení tělesné hmotnosti. Další možností je použití přístroje CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), který udržuje v dýchacích cestách trvalý přetlak, čímž zvýší průsvit hltanu a zabraňuje tak jeho kolapsu. U pacientů používajících CPAP bylo zaznamenáno nejen vymizení OSA a hypopnoe, ale i zvýšení kvality spánku díky jeho nepřerušování apnoickými událostmi. V případě kontraindikací pro CPAP je dále používána farmakologická nebo chirurgická léčba [1].

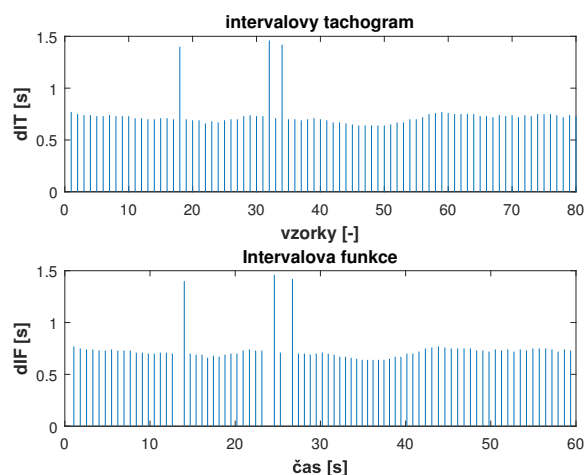
3 Variabilita srdečního rytmu

Analýza variability srdečního rytmu (HRV - z angl. Heart Rate Variability) zaznamenává v posledních letech velký rozvoj v mnoha oblastech lékařské diagnostiky. Její velkou výhodou je především fakt, že se jedná o neinvazivní metodu, využívající relativně jednoduché metody zpracování signálů. Přestože primárně popisuje krátkodobé a dlouhodobé změny srdeční frekvence, nachází využití i v jiných oborech, úzce vázaných na srdeční aktivitu [5, 6].

Ideálním vstupem pro analýzu HRV by byla posloupnost, vyjadřující vzdálenosti sousedních P vln v signálu EKG, neboť P vlna představuje depolarizaci srdečních síní - počátek elektrického srdečního cyklu v sinoatriálním (SA) uzlu. Reálně je však vytvoření takové posloupnosti P - P intervalů náročné, neboť automatická detekce P vlny v EKG je problematická. Můžeme nicméně vzít v potaz, že QRS komplexy rovněž reflektují aktivitu SA uzlu. Proto se v praxi využívá jako vstup pro HRV posloupnost RR intervalů, vzdáleností sousedních R vln, neboť detekce QRS komplexů je již dostatečně prozkoumaným oborem zpracování EKG signálu. V ideálním případě používáme pro detekci QRS komplexů signál EKG se vzorkovací frekvencí vyšší, než 250 Hz. U holterovských nebo některých celonočních záznamů s nižší vzorkovací frekvencí musíme počítat s možným vznikem artefaktů, které mohou zapříčinit falešnou detekci QRS komplexu. V takovém případě je vhodné ošetření, že detekované QRS komplexy mají původ v SA uzlu a následují vlnu P. Takové RR intervaly se pak někdy označují NN (Normal-to-Normal) [6].

Pro vizualizaci HRV se běžně používá intervalový tachogram nebo intervalová funkce. V prvním případě se

jedná o zobrazení hodnoty RR v pravidelných intervalech, přičemž se ztrácí informace o čase. V případě intervalové funkce zůstává informace o čase zachována, hodnoty RR jsou zasazeny do časového okamžiku druhého z kmitů. Nevýhodou je neekvidistantnost takového signálu a tudíž nemožnost přímého použití klasických metod analýzy spektra [7]. Ukázkou obou zobrazení představuje Obrázek 2.



Obrázek 2: Ukázka intervalového tachogramu (nahore) a intervalové funkce (dole) téhož signálu.

Nejběžnějšími metodami analýzy HRV jsou statistické metody v časové oblasti, aplikované přímo na RR intervaly. Hodnoty jako například směrodatná odchylka RR intervalů popisují dlouhodobou variabilitu, proti tomu detekce intervalů lišících se o více než stanovený limit (obvykle 50 ms) reprezentuje krátkodobé kolísání srdeční frekvence. Za zmínku rovněž stojí geometrické metody jako trojúhelníkový index nebo Poincarého mapy [6, 5].

Rovněž spektrální analýza HRV má využití, především při vyšetřování autonomního nervového systému nebo chorob spojených s krevním tlakem. Pomocí vhodné metody (Fourierova transformace, vlnková transformace) se získají informace o spektru HRV, které můžeme rozdělit na tři pásma [3, 5]:

- Velmi nízké frekvence (VLF) - do 0,05 Hz, odráží se zde pomalé regulační systémy (termoregulace, renin-angiotenzinový systém)
- Nízké frekvence (LF) - 0,05 až 0,15 Hz, spojovány se sympatickou aktivitou, zvyšující tepovou frekvenci
- Vysoké frekvence - 0,15 až 0,4 Hz, spojovány s aktivitou parasympatiku, snižující tepovou frekvenci.

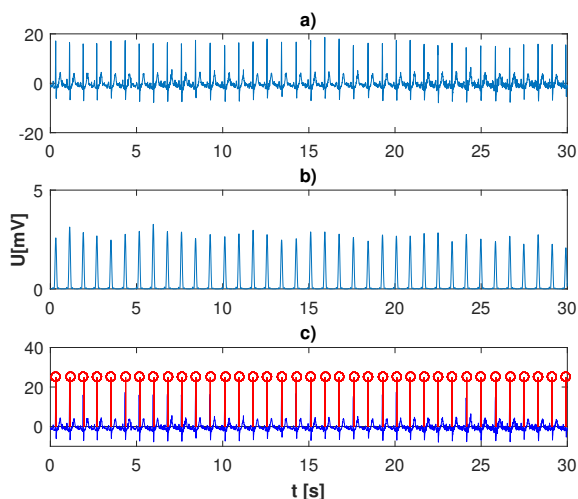
Analýza HRV nachází uplatnění i ve spánkové medicíně. Podle [8] je výkon VLF a LF spektra HRV vyšší u REM spánku než u jiných fází. Změny ve spektru se rovněž objevují u pacientů trpících některou z variant spánkové apnoe, což by mohlo napomoci k automatické detekci [5].

4 Použité metody

Jako zdroj signálů pro praktickou část článku posloužila PhysioNet databáze apnea-ecg [9]. Jedná se o databázi záznamů určenou pro klasifikaci spánkové apnoe z jednosvodového EKG. Celkově je k dispozici 70 celonočních záznamů EKG o vzorkovací frekvenci 100 Hz. Všechny záznamy byly manuálně vyhodnoceny expertem po minutách a pro každou minutu bylo určeno, zda se vyskytla apnoe nebo hypopnoe [10]. Pro účely práce bylo vybráno 10 pacientů, od každého z nich pak 30 minut záznamu bez výskytu a 30 minut s výskytem spánkové apnoe. Celkem tedy pro testování bylo použito 300 minutových úseků pozitivních a 300 úseků negativních dat.

4.1 Detekce QRS komplexů

Pro analýzu HRV bylo třeba nejprve detekovat polohy QRS komplexů. Pro tento účel byla použita zjednodušená varianta Pan-Thompkins detektoru [11]. Tento detektor využívá kombinaci pásmové filtrace EKG signálu pro odstranění jiných složek EKG než QRS komplexů. Následně je signál umocněn a pomocí dolní propusti je vytvořena obálka signálu, ze které je pomocí prahování detekována poloha QRS komplexu. Pro pásmovou propust byly zvoleny hodnoty mezních frekvencí 8 Hz a 17 Hz, mezní frekvence dolní propusti 8 Hz. Jelikož se jednalo o kvalitní záznamy EKG, nebylo třeba používat adaptivní hodnotu prahu a kontrolu detekce v časovém limitu. Jednoduché nastavení na 20 % směrodatné odchylky obálky signálu vykazovalo 100% úspěšnost detekce u všech použitých úseků. Pro ověření tvrzení byla provedena vizuální kontrola. Jednotlivé kroky detekce popisuje obrázek 3.



Obrázek 3: Ukázka detektoru QRS komplexů a) originální signál, b) signál před detekcí píků, c) detekované QRS komplexy s původním signálem.

4.2 Analýza HRV v časové oblasti

Výchozím bodem pro analýzu HRV v časové oblasti je posloupnost RR (resp. NN) intervalů, odpovídající vzdálenostem QRS komplexů, detekovaných v předchozím bodě. Samotná analýza je pak tvořena aplikací statistických výpočtů na jednotlivé minutové úseky RR intervalů, čímž jsou získány potenciální klasifikační příznaky z časové oblasti. Použitými výpočty v případě této práce jsou [6, 5]:

- Střední hodnota vzdáleností NN intervalů (mean) [s]

$$\mu_{NN} = \frac{1}{M} \sum_1^M NN_i. \quad (1)$$

kde M je celkový počet NN intervalů .

- Směrodatná odchylka vzdáleností NN intervalů (SDNN) [s]

$$SDNN_i = \sqrt{\frac{1}{M-1} \sum_1^M (NN_i - \mu_{NN})}. \quad (2)$$

- Odmocnina průměru kvadrátů rozdílů sousedních NN intervalů (RMSSD) [s]

$$RMSSD_i = \sqrt{\frac{1}{M-1} \sum_2^M (NN_i - NN_{i-1})}. \quad (3)$$

- Směrodatná odchylka rozdílů sousedních NN intervalů (SDSD) [s]

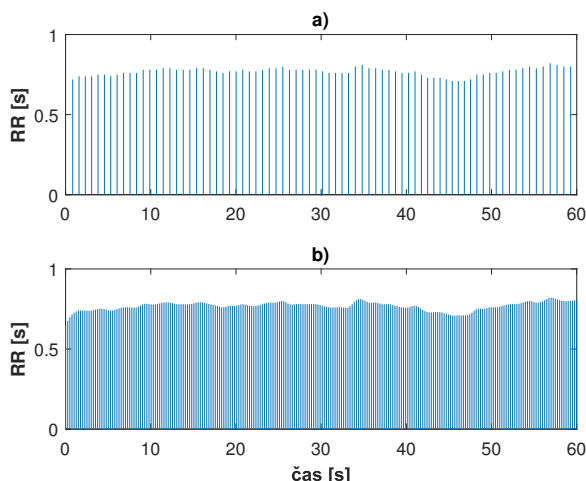
$$SDNN_i = \sqrt{\frac{1}{M-1} \sum_2^M (SD_i - \mu_{SD})}, \quad (4)$$

kde SD je rozdíl sousedních NN intervalů a μ_{SD} jejich střední hodnota.

- Počet sousedních NN intervalů lišících se o více než 50 ms dělený celkovým počtem NN intervalů (pNN50) [%].
- Počet sousedních NN intervalů lišících se o více než 30 ms dělený celkovým počtem NN intervalů (pNN30) [%].
- Počet sousedních NN intervalů lišících se o více než 10 ms dělený celkovým počtem NN intervalů (pNN10) [%].

4.3 Analýza HRV ve frekvenční oblasti

Pro analýzu HRV ve frekvenční oblasti byla zvolena metoda odhadu výkonového spektra pomocí Welchova periodogramu [12]. Aby však bylo možné tuto metodu aplikovat na posloupnosti RR intervalů, bylo třeba zajistit ekvidistantnost vzorků těchto posloupností. Proto byla na



Obrázek 4: Ukázka intervalové funkce jednoho 60s úseku RR intervalů (a)) a výsledného HRV signálu téhož úseku po interpolaci kubickým splajnem (b)).

intervalovou funkci aplikována interpolace kubickým splajnem [13], výstupem byl HRV signál se vzorkovací frekvencí 4 Hz, jak ukazuje příklad na Obrázku 4.

Na takto interpolovanou posloupnost vzorků již bylo možné aplikovat Welchův periodogram. Délka okna periodogramu byla zvolena vzhledem k velmi nízkým hodnotám hledaných frekvencí na 30 s (120 vzorků) s 50% překryvem. Celkový výkon výsledného odhadu spektra (P) sám o sobě slouží jako potenciální příznak pro klasifikaci. Dalšími počítanými příznaky jsou poměry výkonů jednotlivých frekvenčních pásem HRV - VLF/LF, VLF/HF a LF/HF.

5 Výsledky

Cílem práce je zjistit, zda je vhodné použít analýzu HRV pro klasifikaci spánkové apnoe. Jednou z variant, jak ověřit vhodnost použití vypočtených parametrů, je testování hypotéz pomocí vhodného statistického testu. Před samotným testováním byl na soubory parametrů aplikován Kolmogorov-Smirnovův test, jehož cílem bylo zjistit, zda a které soubory hodnot odpovídají normálnímu rozložení. Jelikož dle tohoto testu neodpovídají normálnímu rozložení žádné z vypočtených souborů, bylo zvoleno testování nulové hypotézy pomocí neparametrického testu.

5.1 Statistické testování

Nulová hypotéza, že není rozdíl v hodnotách vypočteného parametru u úseků s apnoickou pauzou a bez pauzy, byla testována Kruskal-Wallisovým testem. Testováno bylo sedm statistických parametrů z časové oblasti (mean, SDNN, RMSSD, SDD, pNN50, pNN30 a pNN10) a čtyři parametry z frekvenční oblasti (P, VLF/LF, VLF/HF a LF/HF).

Tabulka 1: Srovnání středních hodnot, směrodatných odchylek (v závorce) a p-hodnot u jednotlivých parametrů získaných z HRV.

Parametr	Apnoe	Bez apnoe	p
mean	0,92(0,127)	0,84(0,102)	$4,1 \cdot 10^{-13}$
SDNN	0,086 (0,052)	0,05(0,037)	$4,3 \cdot 10^{-22}$
RMSSD	0,04(0,033)	0,04(0,045)	0,072
SDD	0,03(0,031)	0,04(0,047)	0,110
pNN50	18,83(16,490)	10,84(11,673)	$1,3 \cdot 10^{-11}$
pNN30	36,54(18,506)	25,56(19,083)	$4,1 \cdot 10^{-11}$
pNN10	70,43(12,120)	62,84(16,04)	$2,7 \cdot 10^{-7}$
P	36,86(11,249)	30,40(8,834)	$6,5 \cdot 10^{-14}$
VLF/LF	47,47(7,276)	50,16(6,029)	$1,1 \cdot 10^{-6}$
VLF/HF	1568(1217,6)	2010(1516,6)	0,002
LF/HF	32,19(23,794)	38,94(28,449)	0,0143

Tabulka 1 shrnuje výsledky statistického testování vypočtených parametrů. Hranice přijatelné hodnoty p byla zvolena 0,05. Tuto podmínku nespĺňují parametry RMSSD a SDD a nebyly by tudíž použity jako klasifikační příznaky. Parametry VLF/HF a LF/HF tuto podmínku splňují a pro klasifikaci by byly použity, při posunutí hranice p hodnoty na přísnější hodnotu 0,01 by však nevyhovovaly. Všechny ostatní parametry dosahují o několik řádů nižších hodnot p a lze tedy usuzovat jejich vhodnost pro detekci spánkové apnoe. Z tabulky lze rovněž pozorovat několik očekávaných jevů. Střední hodnota a směrodatná odchylka RR intervalů vykazují vyšší hodnoty u signálů s apnoickou pauzou, což značí vyšší variabilitu u srdeční frekvence. Toto potvrzují i vyšší procenta u hodnot pNN50, pNN30 a pNN10. U odhadů spektra lze pozorovat větší zastoupení vyšších frekvencí, což rovněž potvrzuje krátkodobé kolísání srdeční frekvence.

5.2 Klasifikace

Přestože cílem práce je ověření vhodnosti analýzy HRV pro detekci spánkové apnoe a ne samotná klasifikace dat, bylo považováno za vhodné navrhnout jednoduchý klasifikátor a ověřit vhodnost dat klasifikací na testovacích datech. Jako zdroj učebních dat pro klasifikátor posloužila množina dat použitá pro testování hypotéz, tedy 300 minutových úseků EKG s pozitivním nálezem spánkové apnoe a 300 minut negativních úseků. Pro testování byla zvolena data od jedenáctého pacienta, jehož záznam se nepodílel na učení klasifikátoru. Od tohoto pacienta bylo vybráno 60 minutových úseků EKG, 50 % z nich mělo potvrzený nálezh apnoe. Pro ověření byly zvoleny dva klasifikátory,

Tabulka 2: Výsledky klasifikace pomocí SVM a ANN.

	Celková úspěšnost	Sensitivita	Specifická
SVM	81,6 %	96,6 %	66,7 %
ANN	80 %	90 %	70 %

Tabulka 3: Tabulka srovnávající výsledky jiných autorů, používajících jako vstup pro klasifikaci jednonábové EKG záznamy z databáze PhysioNet Apnea.

Autor	Použitá metoda	Klasifikátor	Úspěšnost
Nano [15]	statistická analýza v časové oblasti	SVM	75 %
Nguyen [16]	RQA analýza	SVM/AAN	85 %
Roobeh [3]	spektrum a bispektrum	SVM	94 %
Xie [2]	EKG + oxymetrie	kombinace	78–86 %

běžně užívané pro detekci apnoe. Prvním byl klasifikátor Support Vector Machine (SVM) s kvadratickou jádrovou funkcí [14]. Po trénování a ověření na testovacích datech vyšla celková úspěšnost klasifikátoru 81,6 % se sensitivitou 96,6 % a specificitou 66,7 %.

Druhým použitým klasifikátorem byla jednoduchá umělá neuronová síť (ANN - z angl. Artificial Neural Network) s jednou skrytou vrstvou s 15 neurony [14]. Úspěšnost klasifikace neuronovou sítí dosáhla hodnoty 80 % se sensitivitou 90 % a specificitou 70 %. Výsledky obou klasifikátorů shrnuje tabulka 2.

6 Diskuze výsledků

Cílem článku bylo ověřit použitelnost jednosvodového EKG pro detekci spánkové apnoe, konkrétně se zaměřením na použití analýzy HRV. Po provedení statistického testování lze konstatovat, že pro detekci apnoe lze použít parametry získané statistickými výpočty z časové oblasti a rovněž odhady výkonového spektra z převzorkovaného signálu HRV. Tuto hypotézu rovněž potvrdilo testování pomocí jednoduchých klasifikátorů, kdy úspěšnost klasifikace přesahovala v obou případech 80 %.

Úspěšnost klasifikátorů by se mohla zdát nízká, je však třeba brát v potaz několik skutečností. Prvním z nich je fakt, že práce jako taková není zaměřená na klasifikaci spánkové apnoe a jejím cílem je pouze ověřit, zda lze využít analýzu HRV pro detekci apnoe, což bylo potvrzeno. Rovněž jsou při analýze použity snadno aplikovatelné metody, vzhledem k pozitivním výsledkům by bylo dále možné zaměřit se na geometrické metody, výpočty spekter pomocí jiných metod nebo nelineární metody analýzy [5].

Nabízí se rovněž srovnání s jinými pracemi, zaměřenými na použití EKG k detekci spánkové apnoe. Tabulka 3 shrnuje výsledky a použité metody jiných autorů. Lze z ní vyčíst, že přesnost klasifikace v rozmezí 80–90 % je běžně dosahovaným průměrem, u uváděných prací byla navíc klasifikace cílem práce a byl tak kladen větší důraz na typ klasifikátoru a volbu jeho parametrů.

7 Závěr

Článek se zabývá použitelností HRV pro detekci spánkové apnoe. Po extrakci HRV parametrů z časové a frekvenční oblasti bylo testováním hypotéz ověřeno, že lze skutečně použít analýzu HRV jako vstup pro klasifikátor. Toto

zjištění bylo následně ověřeno i na dvou jednoduchých klasifikátorech, kde bylo dosaženo výsledků srovnatelných s jinými pracemi.

Literatura

- [1] NEVŠÍMALOVÁ, S. a Karel ŠONKA. *Poruchy spánku a bdění*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 9788072625000.
- [2] XIE, B. a Hlaing MINN. *Real-Time Sleep Apnea Detection by Classifier Combination*. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* [online]. 2012, 16(3), 469-477 [cit. 2017-04-12]. DOI: 10.1109/TITB.2012.2188299. ISSN: 1089-7771.
- [3] ATRI, R. a Maryam MOHEBBI. *Obstructive sleep apnea detection using spectrum and bispectrum analysis of single-lead ECG signal*. *Physiological Measurement* [online]. 2015, 36(9), 1963-1980 [cit. 2017-04-12]. DOI: 10.1088/0967-3334/36/9/1963. ISSN: 0967-3334.
- [4] GAMI, A. S., Eric J. OLSON, Win K. SHEN, et al. *Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death*. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2013, 62(7), 610-616 [cit. 2017-04-13]. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.080. ISSN: 0735-1097.
- [5] RAJENDRA ACHARYA, U., K. PAUL JOSEPH, N. KANNATHAL, Choo Min LIM a Jasjit S. SURI. *Heart rate variability: a review*. *Medical & Biological Engineering & Computing* [online]. 2006, 44(12), 1031-1051 [cit. 2017-04-11]. DOI: 10.1007/s11517-006-0119-0. ISSN: 0140-0118.
- [6] SÖRNMO, L. a Pablo LAGUNA. *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Burlington: Elsevier Academic Press, 2005. ISBN 9780124375529.
- [7] DRKOŠOVÁ, A. a Jiří KOZUMPLÍK. *Znázornenie variability srdcového rytmu*. *Elektrorevue - Internetový časopis* [online]. 2013, roč. 2013, č. 18, s. 18- 1 [cit. 2017-04-16]. ISSN: 1213- 1539. Dostupné z: <http://elektrorevue.cz/cz/clanky/biomedicinske-inzenyrstvi/0/znazornenie-variability-srdcoveho-rytmu/>

- [8] BUSEK, P. *Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Sleep*. Physiological Research [online]. Praha: Institute of Physiology, 2005, 54(4), 369-76 [cit. 2017-04-17]. ISSN: 0862-8408. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/212159393?>
- [9] GOLDBERGER, A. L., L. A. N. AMARAL, L. GLASS, et al. *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals*. *Circulation* [online]. 2000, 101(23), e215-e220 [cit. 2017-04-09]. DOI: 10.1161/01.CIR.101.23.e215. ISSN: 0009-7322.
- [10] PENZEL, T., GB MOODY a RG MARK. *The Apnea-ECG Database*. *Computers in Cardiology* [online]. 2000, 27, 255-258 [cit. 2017-04-09]. ISSN: 0276-6547. Dostupné z: <http://ecg.mit.edu/george/publications/apnea-ecg-cinc-2000.pdf>
- [11] PAN, J. a Willis J. TOMPKINS. *A Real-Time QRS Detection Algorithm*. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* [online]. 1985, BME-32(3), 230-236 [cit. 2017-04-09]. DOI: 10.1109/TBME.1985.325532. ISSN: 0018-9294.
- [12] JAN, Jiří. *Číslíková filtrace, analýza a restaurace signálů*. 2. upr. a rozš. vyd. Brno: VUTIUM, 2002. ISBN: 8021415584.
- [13] QUARTERONI, A., Riccardo SACCO a Fausto. SALERI. *Numerical mathematics*. 2nd ed. New York: Springer, 2007. ISBN: 9783540346586.
- [14] DOUGHERTY, G. *Pattern recognition and classification: an introduction*. New York: Springer Science+Business Media, 2012. ISBN: 9781461453222.
- [15] NANO, M., Jan XI LONG, Ronald M WERTH, Richard AARTS a Richard HEUSDENS. *Sleep apnea detection using time-delayed heart rate variability*. In: Conference proceedings: .. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference [online]. 2015, 2015, s. 7679 [cit. 2017-04-12]. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7320171. ISSN: 1557-170X.
- [16] NGUYEN, H. D., Brek A. WILKINS, Qi CHENG a Bruce Allen BENJAMIN. *An Online Sleep Apnea Detection Method Based on Recurrence Quantification Analysis*. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* [online]. 2014, 18(4), 1285-1293 [cit. 2017-04-12]. DOI: 10.1109/JBHI.2013.2292928. ISSN: 2168-2194.