

SISTEMA NEURAL DE AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO BASEADO EM ALTERAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Rosana R. Lima, Daniel L. F. Almeida, João L. A. Carvalho

Departamento de Engenharia Elétrica/Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brasil

e-mail: joaoluiz@pgea.unb.br

The heart rate variability (HRV) signal is capable of providing information about the balance between sympathetic and the parasympathetic branches of the autonomic nervous system. Through HRV analysis, it is possible to recognize patterns of various kinds, for classification. This paper proposes and validates a computer-aided diagnosis system for several groups of individuals. The proposed approach is able to identify pathologies, and different activities or situations which cause alterations in the autonomic nervous system (e.g. the ictal period of some disease). This is performed by pre-processing the HRV signal, followed by feature extraction, dimensionality reduction through principal component analysis (PCA) or self-organizing maps (SOM), and classification through a multilayer perceptron (MLP) network. The proposed system has the potential of being able to classify between a broad range of individuals and autonomic states.

Palavras-chave: sistema nervoso autônomo; HRV; PCA; MLP; diagnóstico auxiliado por computador.

Introdução

O sistema nervoso autônomo (SNA) é responsável pelo controle de diversas funcionalidades básicas internas do corpo humano, como o controle da intensidade da atividade mental, a frequência cardíaca, a intensidade do metabolismo e controle das secreções. É dividido em ramos simpático e parassimpático, e estes devem manter entre si um equilíbrio para o bom funcionamento do organismo [1]. Portanto, a verificação da atuação do SNA pode ser muito útil no entendimento da fisiologia de determinados indivíduos, visto que muitas patologias causam alterações nesse equilíbrio.

Os sinais de variabilidade da frequência cardíaca (*heart rate variability*, ou HRV) podem ser obtidos a partir do sinal de eletrocardiograma (ECG), ou seja, trata-se de uma obtenção não invasiva. Para isso, são medidos os intervalos RR, que são os intervalos entre duas ondas R (evento associado à contração ventricular) do ECG. Como o SNA tem controle direto sobre a frequência cardíaca, os sinais de HRV podem ser utilizados para quantificar a atividade dos ramos simpático e parassimpático do SNA [2], apesar de receberem outras influências, como da respiração e da pressão sanguínea [3]. O aumento da atividade

simpática é responsável pelo aumento da frequência cardíaca, enquanto que o aumento da atividade parassimpática é responsável pela sua diminuição. Dessa forma, analisar o sinal de HRV tem, entre outras, a tarefa de detectar potenciais anormalidades e doenças que comprometem algumas atividades do organismo.

Este trabalho propõe um método utilizando redes neurais para auxílio ao diagnóstico com base nas alterações detectadas no sistema nervoso a partir da análise do sinal de HRV. O método consiste em tratar o sinal de HRV desde sua origem, pela remoção de falsos negativos e positivos, e pela remoção e correção de batimentos ectópicos (batimentos com despolarização iniciada fora do nó sinusal e, portanto, sem relação direta com a influência do SNA) e pausas compensatórias (intervalos longos, comumente observados logo após um batimento ectópico). Em seguida, são extraídas diversas variáveis do sinal de HRV, utilizando técnicas clássicas de análise temporal, espectral e geométrica, com base no *plot* de Poincaré e no diagrama da tendência sequencial de variação do intervalo RR. Essas variáveis passam a seguir por um processo de redução de dimensionalidade, usando mapas auto-organizáveis de Kohonen (*self-organizing maps*, ou SOM) ou análise de componentes principais (*principal component analysis*, ou PCA). Finalmente, os vetores obtidos desse processo são classificados em grupos, utilizando uma rede neural do tipo *perceptron* multicamadas (*multilayer perceptron*, ou MLP).

O método proposto pretende ser um método robusto, adaptável a vários tipos de classificação. Assim, são apresentados testes de classificação, com dados dos seguintes grupos de indivíduos: indivíduos com apneia do sono, indivíduos com epilepsia, indivíduos normais em atividades cotidianas e indivíduos normais, em relaxamento, assistindo ao filme Fantasia.

Teoria

Análise de componentes principais – A PCA é uma ferramenta estatística muito utilizada na redução de dimensionalidade [4]. É baseada essencialmente na extração de parâmetros característicos ortogonais de um conjunto de dados, em que alguns desses parâmetros têm maior significância do que outros no conjunto de dados original. Assim, supondo que o conjunto inicial de dados tem n dimensões, os parâmetros totais extraídos serão n possíveis, mas podem ser escolhidos

os p mais significativos, em que $p \leq n$.

Mapas auto-organizáveis – As redes SOM consistem em uma arquitetura de redes neurais artificiais de aprendizado competitivo, ou seja, cujo treinamento não leva em consideração padrões de saída, somente de entrada. Esse aprendizado procura agrupar dados com características semelhantes por meio do reposicionamento dos neurônios [5]. Esse aspecto permite que a SOM seja amplamente utilizada como forma de reduzir a dimensionalidade [6].

Redes perceptron multicamadas - As redes MLP são redes de aprendizado supervisionado, ou seja, seu treinamento leva em consideração padrões de entrada e de saída [5]. São caracterizadas pela presença de pelo menos uma camada intermediária (escondida) de neurônios, situada entre a camada de entrada e a respectiva camada neural de saída. A propagação de sinais de entrada das redes MLP é sempre realizada num único sentido, da camada de entrada em direção à camada de neural de saída (*feedforward*). Já o processo de treinamento de uma rede MLP pode ser dividido em duas fases *forward* e *backward*, e ocorre enquanto o erro quadrático médio for maior que determinado valor.

Materiais e Métodos

Dados utilizados – Para avaliar o método proposto de auxílio a diagnóstico, os seguintes grupos de sinais, obtidos no banco de dados Physiobank [7], foram utilizados: indivíduos normais em atividades cotidianas [8]; indivíduos normais, sob relaxamento, assistindo ao filme Fantasia, da Disney [9]; indivíduos com apneia do sono [10]; e indivíduos com epilepsia [11].

Visão geral do método proposto – O sistema pode ser dividido em duas partes, a primeira mais voltada para o treinamento e a segunda, para a simulação ou teste. A Figura 1 ilustra o método utilizado.

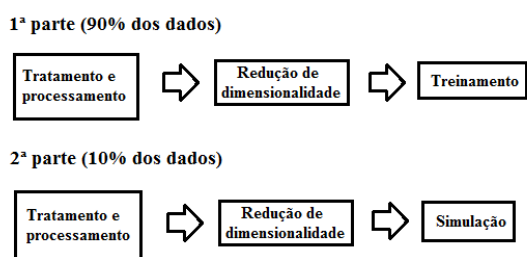


Figura 1: Ilustração das etapas desenvolvidas.

A primeira parte consiste na preparação do sistema para determinado tipo de classificação. Nessa parte, de modo geral, quanto mais dados de entrada, maior a confiabilidade do sistema para realizar a classificação final. Portanto, para cada classificação realizada, foram utilizados cerca de 90% dos dados.

As seguintes etapas são comuns às duas partes:

- i. **Tratamento:** O sinal extraído do banco de dados tem seus falsos positivos e negativos extraídos. Em seguida, os batimentos ectópicos são identificados e interpolados. O resultado é o sinal pré-processado.

- ii. **Processamento:** Ocorre o processamento do sinal resultante da etapa anterior. Para cada sinal, um conjunto de parâmetros característicos será obtido.
- iii. **Redução de dimensionalidade:** visa, por meio do método PCA ou da rede SOM, diminuir o número de variáveis que descreve cada sinal. No caso da rede SOM, fixou-se a quantidade de 2 dimensões de saída, enquanto o método PCA reduz as dimensões para uma quantidade a escolha do usuário.

A Figura 2 mostra a etapa de treinamento. Nota-se que o treinamento da rede MLP consiste em processos *forward* e *backward*, alternadamente. O processo *backward* só acontece enquanto o erro quadrático médio entre a saída e o valor conhecido (*target*) for maior do que determinado valor, chamado neste trabalho de erro quadrático médio limite (EQM_{limite}).

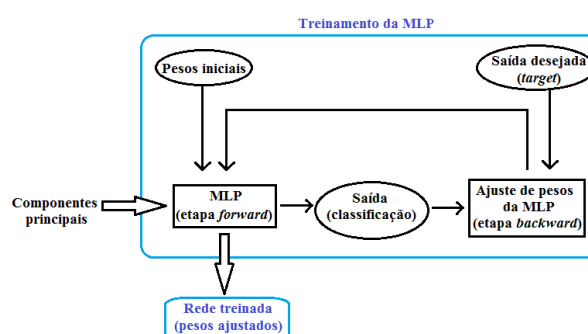


Figura 2: Ilustração da etapa de treinamento, presente na parte 1. Esta etapa foi realizada com cerca de 90% dos dados, para cada classificação realizada.

A Figura 3 ilustra a etapa de teste, a qual foi realizada com o restante dos dados de cada classificação (portanto, com cerca de 10% dos dados). Nota-se, pelo diagrama, que o treinamento preciso da MLP é um dos requerimentos para o processo de teste.

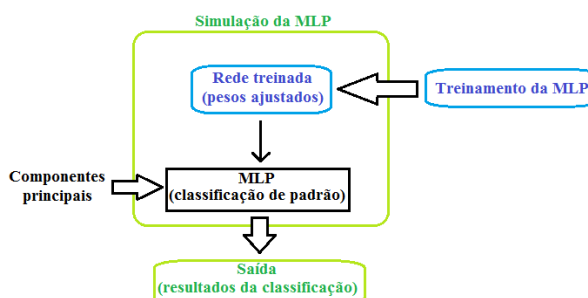


Figura 3: Ilustração da etapa de teste, presente na parte 2. Essa etapa foi realizada com cerca de 10% dos dados, para cada classificação realizada.

Pré-processamento – Nesta etapa, os sinais de HRV obtidos foram tratados: os falsos positivos e negativos foram removidos, e os ectópicos foram interpolados. Os falsos negativos indicam falhas no momento de identificação de intervalos RR, geralmente causadas por um limiar de identificação de eventos R no ECG (deixando de reconhecer eventos R genuínos, gerando um falso negativo) ou muito baixo (identifica eventos R onde estes não ocorrem, falso positivo).

Para a remoção dos falsos negativos e positivos, os sinais foram tratados por um algoritmo de Matlab que processa o sinal de HRV da seguinte forma. Para cada intervalo analisado, definiu-se valor padrão como a mediana dos 12 intervalos imediatamente anteriores, o atual e os 12 seguintes, caso existissem. O limiar de identificação do falso negativo foi 80% acima do valor padrão, enquanto que o do falso positivo foi 40% abaixo desse valor. Esses valores foram obtidos empiricamente.

Já os batimentos ectópicos eram identificados de maneira semelhante à dos falsos negativos e positivos, mas sob outra configuração. Nesta etapa, foi importante, além da identificação automática, a verificação e conferência manual, ao longo do tratamento dos sinais. Isso se deve ao fato de que os intervalos falsos têm valores bem mais discrepantes em relação aos normais, sendo mais fáceis de identificar, enquanto a identificação dos batimentos ectópicos pode ser dificultada pela forma do sinal. O ECGLab [2] foi utilizado para conferência visual e devidos ajustes da identificação, remoção e em seguida interpolação dos ectópicos por *splines cúbicas*.

Extração de características – Nesta etapa, correspondente ao processamento, foram extraídas algumas variáveis conhecidas na literatura por serem capazes de descrever o sinal de HRV, a saber:

1. faixa de valores RR (diferença entre os valores máximo e mínimo da série de intervalos RR);
2. média;
3. desvio padrão;
4. variância;
5. coeficiente de variação (razão entre desvio e média);
6. porcentagem de diminuição da frequência cardíaca;
7. porcentagem de aumento da frequência cardíaca;
8. coeficiente de correlação do *plot* de Poincaré;
9. RMSSD (do inglês *root mean square of successive differences*, ou valor quadrático médio entre duas diferenças sucessivas);
10. pNN50 (porcentagem das diferenças sucessivas maiores que 50 ms);
11. valor no eixo x do centroide do *plot* de Poincaré;
12. valor no eixo y do centroide do *plot* de Poincaré;
13. energia de alta frequência;
14. energia de baixa frequência;
15. razão entre energia de baixa e alta frequência;
16. percentil de 25%;
17. percentil de 50% (mediana);
18. percentil de 75%;
19. coeficiente angular da reta de regressão calculada para o *plot* de Poincaré;
20. coeficiente linear da reta de regressão calculada para o *plot* de Poincaré;
21. energia de alta frequência normalizada (em relação à energia total de alta e baixa frequência);
22. energia de baixa frequência normalizada (em relação à energia total de alta e baixa frequência); e
23. coeficiente de correlação entre os eixos do *plot* das diferenças sucessivas.

As variáveis 6 a 10 foram calculadas por meio do gráfico das diferenças sucessivas entre intervalos

sucessivos. Seja ΔRR_n a diferença entre os intervalos RR_n e RR_{n-1} , e ΔRR_{n+1} a diferença entre os intervalos RR_{n+1} e RR_n ; então, o gráfico mostra ΔRR_{n+1} em função de ΔRR_n . A variável 6 corresponde aos pontos do primeiro quadrante (dois aumentos sucessivos na duração do intervalo RR), e a variável 7 corresponde aos pontos do terceiro quadrante (duas reduções sucessivas). As energias de alta e baixa frequência foram calculadas com base no modelo auto-regressivo, utilizando faixas de 0,04 Hz a 0,15 Hz para baixa frequência e 0,15 Hz a 0,40 Hz para alta frequência, conforme recomendações da literatura.

Foram extraídos ainda variáveis que fazem a descrição estatística da distribuição dos intervalos RR em três faixas de amplitude. Estas variáveis não foram utilizadas em todas as classificações, por isso nos referiremos a elas como variáveis opcionais. São elas:

- 24 a 27. média, desvio padrão, variância e coeficiente de variação dos RRs abaixo do percentil 25%;
- 28 a 31. idem, para RRs entre o percentil 25% e 75%;
- 32 a 35. idem, para RRs acima do percentil 75%.

Projeção de características (ou redução de dimensionalidade) – Caso se utilize o método PCA, as variáveis de cada sinal são arranjadas em forma de coluna, com cada variável em uma linha, formando uma matriz a ser processada pelo PCA. A saída dessa etapa será uma matriz com menos linhas, portanto, menos dimensões, conforme escolha do usuário.

Caso se utilize uma rede SOM, optou-se por uma topologia final de duas dimensões, para favorecer a conferência visual. Nesse caso, todos os sinais são utilizados para treinar a rede e, em seguida, testá-la, mas somente os dados de treino são utilizados na conferência da etapa de teste. Assim, é possível avaliar visualmente a qualidade da *clusterização* realizada e, caso esta não seja suficientemente boa, pode-se treinar novamente.

Classificação de padrões (topologia e parâmetros da MLP) – Devido à limitação no número de sinais disponíveis para cada classificação, e à necessidade de grande parte dos dados para treinamento a fim de favorecer a robustez da rede, não foram utilizados dados de validação que interrompessem o treinamento. Os valores mínimo e máximo iniciais de entrada e de saída da rede foram definidos conforme os valores dos dados de entrada e *target* utilizados no treinamento. O número de neurônios e EQM_{limite} foram escolhidos, de modo a obter a maior taxa de acerto médio. O *target* é a matriz que indica a saída desejada para todos os sinais. Assim, supondo dois tipos de diagnóstico, a coluna correspondente de cada sinal recebe $(1,0)^T$ para determinado diagnóstico e $(0,1)^T$ para outro. A fim de evitar receber resultados de saída $(1,1)^T$ ou $(0,0)^T$, não foi escolhida a função de ativação degrau ou degrau bipolar, e sim a *logsig*. Em seguida, a linha com valor mais alto para cada coluna de saída da simulação foi definida posteriormente como 1, e a outra, 0.

Treinamento – O treino foi realizado conforme ilustrado na Figura 2. O número de épocas máximo escolhido foi de 350.

Teste – A configuração do sistema — dimensões

após a PCA, neurônios na MLP, EQM_{limite} e uso ou não das variáveis extraídas opcionais — pôde ser alterada conforme as maiores taxas médias de acerto obtidas. Para encontrá-las, bastou-se executar o algoritmo de classificação para determinada configuração. Em cada execução, eram feitas 500 classificações com embaralhamentos distintos (entre dados de teste e de treino) para o mesmo conjunto de dados.

Resultados

Serão apresentados resultados de três classificações, realizadas como teste da aplicabilidade do método: (1) indivíduos normais em atividades cotidianas ou assistindo ao filme Fantasia; (2) indivíduos com epilepsia parcial, durante ou não um ataque; e (3) indivíduos apneicos, durante ou não uma crise;

Classificação 1: indivíduos normais em atividades cotidianas ou assistindo ao filme – A capacidade de identificação da rede serviu para ressaltar a ideia de que a atividade exercida e o estímulo por ela provocado podem interferir nas atividades do sistema nervoso autônomo. Foram tomados sinais de HRV de aproximadamente mesma duração (2200 intervalos RR). A configuração do sistema foi testada para diversos casos, a fim de maximizar a taxa de acerto médio. A configuração obtida foi: 4 dimensões após o PCA, 10 neurônios, $EQM_{limite}=0,0001$, e não uso das variáveis opcionais. A taxa de acerto média foi de 97,12%.

A Figura 4 apresenta a matriz construída com as variáveis extraídas (de 1 a 23) no eixo y e os diferentes sinais analisados eixo x. Das colunas 1 a 38 temos indivíduos normais assistindo ao filme Fantasia e das colunas 39 a 100 temos indivíduos normais em atividades cotidianas.

Classificação 2: indivíduos com epilepsia parcial, durante ou não um ataque – Uma das utilidades dessa identificação, feita com sinais de cerca de 300 intervalos RR cada, seria detectar a ocorrência de um ataque de epilepsia parcial recente (com início aproximadamente nos últimos 2 a 3 minutos) no sinal de HRV. Nem todos os ataques parciais são manifestados por meio de convulsões [12], então esta poderia ser uma forma de monitorar indivíduos que sofrem com esse problema.

Foi adaptado um sistema em que, com a rede já treinada, fizesse a redução de dimensões por PCA e o teste da rede MLP. A configuração do sistema foi testada para diversos valores de dimensões após a PCA, neurônios na MLP, EQM_{limite} e uso ou não das variáveis opcionais. A taxa de acerto medida ao final foi obtida: 4 dimensões, 10 neurônios, $EQM_{limite} = 0,0001$ e uso das variáveis opcionais. A taxa de acerto foi de 95,26%.

Um modelo para o caso da detecção em tempo real foi também implementado. Nesse caso, considerou-se fixa a matriz característica gerada pelo método PCA, de forma que a cada novo sinal recebido, bastaria realizar a extração de características (variáveis), multiplicação da matriz com as variáveis de todos os sinais (com média subtraída em cada dimensão) pela matriz característica do PCA (a última etapa do método PCA [4]) e, com o

resultado, teste da MLP treinada com os dados obtidos. A configuração utilizada para o treinamento foi: 10 dimensões na PCA, 18 neurônios e $EQM_{limite} = 0,001$ e não uso das variáveis opcionais. A taxa de acerto média foi de cerca de 89,20%.

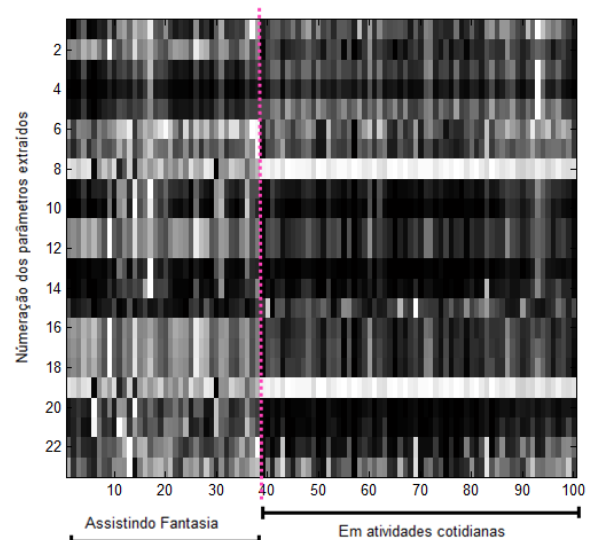


Figura 4: Matriz construída para a classificação 1, com as variáveis extraídas (de 1 a 23) no eixo y e os diferentes sinais analisados eixo x. Colunas 1 a 38: indivíduos normais assistindo ao filme Fantasia; e colunas 39 a 100: indivíduos normais em atividades cotidianas. No gráfico, as variáveis tiveram seu valor mínimo subtraído e foram normalizadas, para facilitar a visualização. Os valores maiores estão em cores claras.

Ao utilizar a rede SOM no lugar da PCA para esta classificação, com o uso das variáveis opcionais e 5 neurônios na MLP, 12×12 neurônios na SOM e $EQM_{limite} = 0,0001$, o acerto foi de cerca de 95,71%. A Figura 5 mostra a topologia da rede SOM obtida.

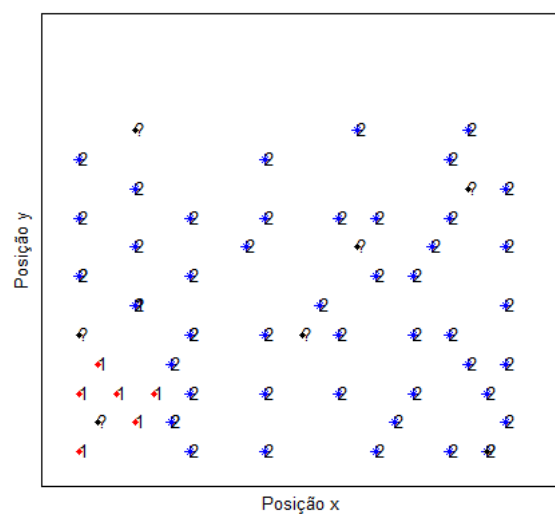


Figura 5: Classificação entre durante (ponto 1 vermelho) e não durante (asterisco 2 azul) crise de epilepsia parcial, obtida pela topologia SOM. São mostrados também os dados de teste (ponto ? preto).

Classificação 3: indivíduos apneicos, durante ou não uma crise – Aqui, foram tomados sinais de HRV de indivíduos que sofrem de apneia, durante uma crise ou não. Uma possível aplicação é o acompanhamento das crises ao longo do sono de um indivíduo. Conforme realizado na classificação 2, foram utilizados trechos curtos de sinais e foi feita uma adaptação do método para ser utilizado em tempo real. Foi utilizada a seguinte configuração: 7 dimensões após a PCA, 18 neurônios na MLP, $EQM_{limite} = 0,001$ e uso das variáveis opcionais. A taxa de acerto foi de cerca de 81%.

Discussão

De forma geral, os resultados de taxa de acerto obtidos foram consideravelmente bons e evidenciam o potencial do método para ser utilizado como um auxiliar de diagnóstico ou na detecção de patologias, crises ou outras atividades que influenciem o sistema nervoso autônomo. Alguns grandes limitadores para os resultados obtidos podem ser citados: as diferenças fisiológicas entre os indivíduos considerados (em casos de detecção de crise, por exemplo, pode-se treinar uma rede com sinais de um só indivíduo, a fim de monitorá-lo com uma maior confiabilidade) e a pequena quantidade de sinais utilizada. Segue uma breve explicação fisiológica acerca dos resultados.

Classificação 1 – Entre os indivíduos que assistiam Fantasia, foi observado um expressivo aumento principalmente entre os parâmetros 2, 6, 11, 12, 16, 17, 18. Com a média mais elevada, por exemplo, presume-se que o sistema parassimpático (associado à menor frequência cardíaca) está mais ativo nos indivíduos enquanto assistiam ao filme. Isso é confirmado pelos outros parâmetros: porcentagem de diminuição de frequência cardíaca, percentis e centroide do *plot* de Poincaré. O filme e a disposição dos indivíduos pareceram ter um efeito calmante notável, com um estímulo à ação do sistema nervoso parassimpático de maneira estável, resultando numa alta taxa de acerto.

Classificação 2 – Durante a crise, os pacientes de epilepsia parcial parecem apresentar disfunção no sistema autonômico simpático, que pode ressurgir mesmo após o tratamento [13]. Isso é observado por altos valores de variância e coeficiente de variação, justificados pela queda abrupta sofrida nos valores de sinal RR durante a crise.

Classificação 3 – A apneia do sono se refere à interrupção momentânea ou mais longa do ritmo respiratório, suficiente para causar hipoxemia e é frequentemente causada por um excesso de gordura na região do pescoço. O resultado é uma resposta compensatória por parte do sistema nervoso autônomo [14], com uma forte atividade simpática. Portanto, a faixa de valores de RR tende a ser mais alta, devido à queda abrupta, mas também à busca do SNA pelo reestabelecimento do oxigênio no corpo. Viu-se que, nesses casos de crise de apneia, as energias do espectro de frequência tendem a serem maiores tanto para baixa frequência quanto para alta frequência (parassimpático).

Conclusão

O método proposto se mostrou robusto e com bons resultados para os vários tipos de classificação testados. Por meio do adequado ajuste da configuração do sistema (como número de neurônios da MLP ou dimensões após o PCA), pode-se procurar a melhor taxa de acerto para cada contexto. Pode-se ainda, com ele, pesquisar acerca de padrões em sinais de HRV e as influências que diversos parâmetros ou doenças exercem sobre esses sinais, além de constituir um auxiliar de diagnóstico em potencial. Para trabalhos futuros, propõe-se o uso de mais dados, novos tipos de classificação e, possivelmente, novos parâmetros extraídos. Ainda, acredita-se que os fundamentos do sistema proposto possam ser estendidos, com as devidas modificações, a outros tipos de sinais biológicos.

Referências

- [1] Guyton, A.; Hall, J. E. (2011), *Tratado de Fisiologia Médica*, Elsevier
- [2] J.L.A. Carvalho, A.F. da Rocha, F.A.O. Nascimento, J. Souza Neto, L.F. Junqueira Jr (2002), "Development of a Matlab software for analysis of heart rate variability", *Proceedings 6th International Conference on Signal Processing*, v. 2, p. 1488-91.
- [3] Khoo, M.C.K. (2008), "Modeling of Autonomic Control in Sleep Disordered Breathing", *Cardiovasc Eng*, v. 8, p. 30-41.
- [4] Smith, L.I. (2002), "A tutorial on Principal Component Analysis".
- [5] Silva, I.N.; Spatti, D.H.; Flauzino, R.A. (2010), *Redes neurais artificiais para engenharia e ciências aplicadas*, São Paulo: Artliber.
- [6] Mantri S., Tarale N.S., Mahajan S. C. (2011), "Dimensionality Reduction technique using Neural Networks – A Survey", *India, IJACSA*, v. 2, n. 4, p.40-3.
- [7] Goldberger A.L. et al (2000), "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals", *Circulation* 101(23):e215-e220
- [8] Bigger Jr, J.T. et al (1995), "RR Variability in Healthy, Middle-Aged Persons Compared With Patients With Chronic Coronary Heart Disease or Recent Acute Myocardial Infarction", *Circulation*, New York, NY, v. 91, p.1936-43.
- [9] Ilyengar N., Peng C.K., Morin R., Goldberger A. L., Lipsitz L.A. (1996), "Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics", Boston, USA, *Am J Physiol*, v. 271, n. 4 Pt 2, p. R1078-84.
- [10] Penzel T. et al (2000), "The Apnea-ECG Database", *Computers in Cardiology*, v. 27, p.255-8.
- [11] Al-Aweel I.C. et al (1999), "Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy", *Neurology*, v. 53, n. 7, p. 1590-2, (Oct 22).
- [12] Ballone G.J. (2012, jun 22). *Aspectos Psiquiátricos das Epilepsias in. PsiqWeb*. Disponível: www.psiqweb.med.br.
- [13] Berilgen M.S. (2004), "Effects of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests", *Epilepsy & Behavior*, Elazig, Turkey, v. 5, p. 513-6.
- [14] Dempsey J.A. et al (2010), "Pathophysiology of Sleep Apnea", *Physiol Rev* 90: 47–112.