

Determinação dos Parâmetros de Reconstrução do Espaço de Fase para Séries de Sinais de EEG de Sono de Pacientes com Apnéia Obstrutiva

E. M. Simão¹, E. L. de Santa-Helena^{1,2}, C. E. G. Salmon¹, D. Z. Carvalho^{2,3}, G. Dallagustin^{2,3}, G. J. L. Gerhardt^{2,4}, S. Schönwald^{2,3}, S. Fagundes^{2,3}

¹Departamento de Física, Universidade Federal de Sergipe, 49100-000, São Cristóvão-SE, Brasil

²Laboratório do Sono - Serviços de Neurologia e Pneumologia do HCPA/RS

³Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

⁴Engenharia de Sistemas Digitais – Universidade Estadual do Rio Grande do Sul/RS
elsh@eeg.bio.br

(Recebido em 31 de julho de 2008; aceito em 22 de agosto de 2008)

A síndrome de apnéia obstrutiva de sono (SAHOS) é uma das doenças que acomete homens e mulheres, normalmente com idades acima de 40 anos. Este distúrbio respiratório deriva do relaxamento dos tecidos musculares mais especificamente do estreitamento da faringe, o que provoca paradas respiratórias de até 10 segundos impedindo a passagem de ar entre os pulmões e o meio externo. O padrão ouro para diagnóstico da apnéia é a polissonografia através do monitoramento de sinais do fluxo aéreo, movimento abdominal e sinais eletroencefalográficos (EEG). A sonolência diurna e prejuízos cognitivos estão associados a SAHOS. A SAHOS é comumente estudada através da análise espectral de sinais de EEG. Alterações nas razões do poder espectral das bandas delta, theta, alfa e beta são identificadas quando pacientes com SAHOS são comparados a um grupo de normais. Nos últimos anos, técnicas de análise não linear têm sido empregadas na avaliação de sinais de EEG. Para análise não linear de séries temporais através da técnica de imersão por atraso de tempo são necessárias estimativas de parâmetros de imersão como a dimensão (m) e atraso de tempo (t). Para uma amostra homogênea de pacientes com SAHOS, séries temporais de canais corticais de sono REM contendo eventos apnéicos e eventos controle foram avaliados por técnicas de cálculos destes parâmetros para a reconstrução do espaço de fase. Existe uma tendência do 'time delay' e da 'embedding dimension' serem diferentes para segmentos antes e depois do término do evento de SAHOS.

Palavras-chave: electroencefalografia, EEG de sono, apnéia de sono, series temporais, dinâmica não linear.

The syndrome of obstructive sleep apnea (SAHOS) is a disease that affects men and women, usually aged over 40 years. This respiratory disorder is due to muscle tissue relaxation more specifically the narrowing of the pharynx, which causes breathing stops up to 10 seconds blocking the passage of air between the lungs and the external environment. The gold standard for diagnosis of sleep apnea is the polysomnography by signals monitoring from the airflow, abdominal movement and electroencephalography signals (EEG). The daytime sleepiness and cognitive losses are associated with SAHOS. The SAHOS is commonly studied by spectral analysis of the EEG signals. Changes in the power spectral band ratios of the delta, theta, alpha and beta are identifying when patients with SAHOS are compared to normal control. In recent years, techniques of non-linear analysis have been employed in the evaluation of the EEG signals. For nonlinear analysis of time series by the time-delay technique embedding is necessary to estimate parameters of immersion (m) and time-delay (t). For a homogeneous sample of patients with SAHOS, time series of cortical REM channels containing apnea events and control events was evaluated by techniques for calculations of these parameters for the phase space reconstruction. Time delay and embedding dimension evaluated in two intervals, before and after SAHOS termination, are suggestible different.

Keywords: electroencephalography, sleep EEG, sleep apnea, time series, nonlinear dynamics.

1. INTRODUÇÃO

A apnéia é uma condição clínica caracterizada pelo bloqueio do fluxo de ar sendo denominada apnéia obstrutiva. Este bloqueio do fluxo pode acontecer no mesmo instante que o esforço respiratório também cessa [1], sendo conhecida como apnéia central. Algumas vezes o esforço respiratório gradualmente retorna ainda na ausência do fluxo de ar, o que caracteriza uma apnéia mista. Durante o sono NREM a respiração parece ser controlada determinantemente

pelo sistema metabólico, regulado pela hipoxia e hipercapnia. Já durante o sono REM a resposta respiratória se reduz ainda mais, sendo possivelmente regulada pelos estímulos aferentes vindos dos quimiorreceptores. A síndrome de apnéia/hipopnéia obstrutiva de sono (SAHOS) é definida por sonolência excessiva diurna e índice de apnéia/hipopnéia (IAH) superior a cinco.

[2]. Sua prevalência na população entre 30 e 60 anos é estimada em 4% entre homens e 2% para mulheres. Do ponto de vista patofisiológico, a SAHOS está caracterizada pelo estreitamento das vias aéreas com conseqüente redução do fluxo de ar, onde o ronco aparece como resultado da vibração dos tecidos moles. Este colapso do fluxo de ar leva a hipoxemia e fragmentação do sono resultando na sonolência diurna e prejuízos a qualidade de vida.

A apnéia de sono em idades avançadas tem diversos fatores de risco associados com aumento do peso corporal, disfunções do sistema respiratório, declínio da capacidade vital, aumento da fragmentação de sono marcada por uma redução significativa do sono REM e do sono de ondas lentas, tendo como desfecho associados a morbidade neurocomportamental e cardiovascular. Contudo, estudos conflitantes colocam estes desfechos ainda com alvo de pesquisa [3]. Com relação a sonolência diurna, existe um complexo quadro de fatores associados e entre eles está a apnéia. A apnéia como preditor de sonolência diurna em populações idosas é ainda objeto de estudos uma vez que a associação entre outras medidas de sonolência e a apnéia ainda não está bem estabelecida. O índice de apnéia/hipopnéia (IAH), aplicado a pacientes com apnéia obstrutiva, sofre de imprecisão e sua aplicação para determinação de casos de verdadeiros positivos deve levar em conta informações clínicas sobre o paciente. Um estudo de base populacional demonstrou que apenas 19% dos indivíduos com $IAH > 5$ (limiar que define apnéia obstrutiva) têm hipernolência [3]. O ronco é um fator associado a apnéia obstrutiva, mas existem freqüentes casos de ronco não apnéico bem como apnéia assintomática.

Acredita-se que a sonolência diurna e prejuízos cognitivos que ocorrem em indivíduos com SAHOS são decorrentes de despertares corticais. Muitas vezes, o fim de um evento de apnéia/hipopnéia não é identificado visualmente nos canais corticais, e uma análise espectral em sinais de EEG de 15 pacientes demonstrou que mesmo não havendo o despertar cortical há alteração significativa neste espectro, pelo menos em estágios NREM [4], em comparação a um padrão normal, indicando a utilidade da técnica em identificar um evento. Contudo, este estudo não foi capaz de detectar alterações no sono REM através da análise espectral em quaisquer uma das bandas ($\delta, \theta, \alpha, \beta$). Talvez a escolha do tamanho do segmento de sinal a ser analisado, que foi de 10 s, ou talvez uma amostragem inadequada, não permitiram identificar alterações no sono REM. Como o sono REM é conhecido como um estágio de desincronização cortical revelada pela alta entropia espectral, a escolha de um segmento muito amplo de sinais não permite uma eficaz avaliação da variação espectral. Utilizando segmentos de 4 s de sono REM numa amostra muito parecida, Morrison et. al. [5] mostraram que há um aumento percentual no poder espectral na banda δ , nos canais frontais, centrais e parietais relacionado a apnéia. Ambos os estudos apresentam resultados conflitantes decorrentes das metodologias utilizadas, fato que precisa ser superado.

Nos últimos anos, técnicas de análise não linear têm sido empregadas na avaliação de sinais de EEG [6,7]. Uma técnica útil para caracterizar o comportamento não linear de um sistema é estabelecer seu espaço de fase fazendo o gráfico da série temporal contra ela mesma defasada no tempo por um determinado 'time-delay'. Takens [8] mostrou que uma 'embedding dimension' maior do que duas vezes a dimensão de uma variedade suave contendo um atrator é a correta imersão. Saurer e Yorke [9] estenderam o teorema de Takens para tempos discretos e encontraram que em muitas circunstâncias uma dimensão de imersão um pouco menor é suficiente para representar a dinâmica de um sistema. Quando nos deparamos com um atrator de dimensionalidade desconhecida, os teoremas de Takens e Saurer-Yorke não fornecem uma resposta precisa. O teste adequado para determinar a 'embedding dimension' é a técnica dos falsos vizinhos, onde é examinada a localização relativa de pontos vizinhos em dimensões mais altas pra ver se estes pontos continuam vizinhos [10]. Contudo, a determinação da dimensão de imersão de uma série temporal parece ser mais uma arte do que uma ciência [10]. Por outro lado, para o cálculo do 'time-delay' existem técnicas mais precisas, como a determinação do valor mínimo ou zero da função de autocorrelação da séries temporais.

O objetivo deste trabalho foi calcular os parâmetros de imersão de séries temporais de canais corticais de sono REM de pacientes com SAHOS que permita revelar alterações não detectáveis mediante técnicas lineares [4,5].

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Amostra:

Foram analisadas as polissonografias de 13 pacientes com suspeita de SAHOS (8 homens e 5 mulheres com idade $49,7 \pm 7,3$ anos), sendo o principal sintoma a sonolência diurna. A polissonografia foi realizada num equipamento digital Racia-Alvar (software Deltamed, 12 bits, 256 Hz) com montagens reformatáveis de 25 canais. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O perito encefalografista identificou, em sono REM, segmentos de SAHOS e segmentos onde não há SAHOS para compor um grupo controle. Foram selecionados, em 8 pares de canais corticais (figura 1a), 25 segmentos formados por 10 segundos de evento hipopneico e mais 10 segundos com fluxo aéreo restabelecido (figura 1b). Foram selecionados também 38 segmentos livres de SAHOS (grupo controle) com 20 segundos de duração.

A divisão dos segmentos em duas partes iguais cria dois intervalos denominados 'before' e 'after' em alusão ao término dos eventos hipopneicos. Todos os segmentos selecionados não apresentavam movimento e eram livres de artefatos. O tamanho amostral foi escolhido por conveniência, sem levar em conta critérios estatísticos de teste de hipótese. As hipopnéias foram identificadas seguindo-se o critério de redução de 50% do fluxo aéreo, quando comparados aos picos de amplitude em 10 s para intervalo de 2 minutos, durando pelo menos 10 segundos. Este critério deve estar associado com uma desaturação de oxigênio de pelo menos 3% [2].

2.2 Metodologia:

Os sinais resultantes das diferenças entre canais foram separados nas bandas de frequência de 4-8 Hz (θ), 8-10 Hz (α_1), 10-13 Hz (α_2), e 13-30 Hz (β) utilizando-se um filtro FIR em janelas 'hanning' de 2 s. A avaliação por bandas de frequência é padrão, pois reflete a dinâmica do sono.

Em cada segmento de 20 segundos o 'time delay' foi calculado como $\frac{1}{4}$ do tempo necessário para que a função de autocorrelação caia de 1 para $1/e$ [11], em janelas de 2 segundos deslocadas ao longo dos 20 segundos com sobreposição de 15/16 segundos (figura 2a). Para cada segmento foi calculado um 'time delay' médio, ponderado pelo inverso do valor. Desta forma temos, para cada banda e para cada par de canais, 25 valores de 'time delay' para intervalos 'before' e 'after' determinados nos segmentos com hipopnéia. A mesma idéia se aplica aos 38 segmentos de controle.

A 'embedding dimension' foi calculada considerando que a proporção de falsos vizinhos seja menor que 5% [10]. Este critério de cálculo foi aplicado aos sinais dos intervalos 'before' e 'after' para cada banda de frequência e para cada par de canais. Em seguida, foi feita a média sobre todos os pares de canais que pode ser vista na figura 4. Este procedimento foi aplicado tanto aos 25 segmentos de hipopnéia quanto aos 38 segmentos controle.

Os dados foram analisados usando-se o software R[12]. Especificamente, o 'time delay' foi calculado usando-se o comando `timelag` (`serie, method='acfdecor'`) e a 'embedding dimension' foi calculada usando-se o comando `falseNNPlot` (`serie,m=7,d=5,t=0`), onde d é o 'time delay' determinado previamente.

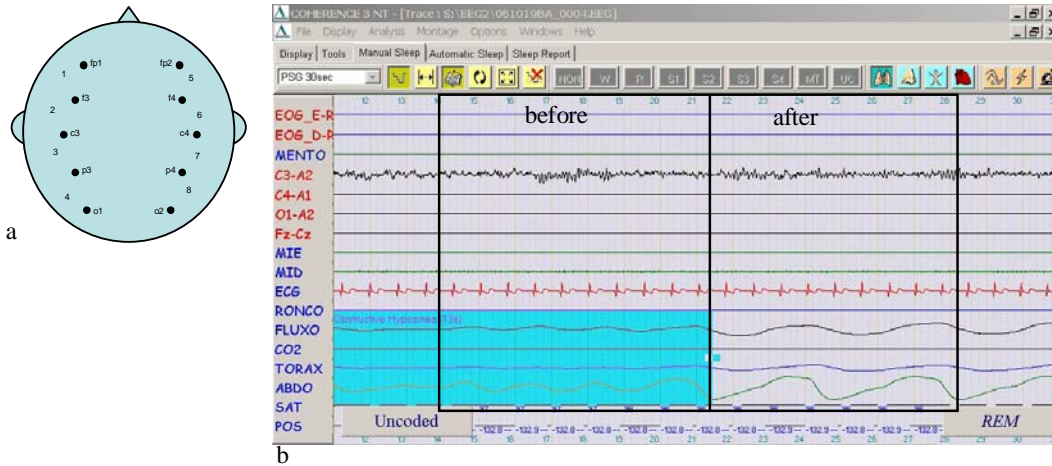


Figura 1a: Diagrama esquemático do escalpo onde são apresentados os pares de canais utilizados no EEG. Figura 1b: Tela gráfica do software Deltamed com a marcação dos intervalos 'before' e 'after' para um segmento hipopneico.

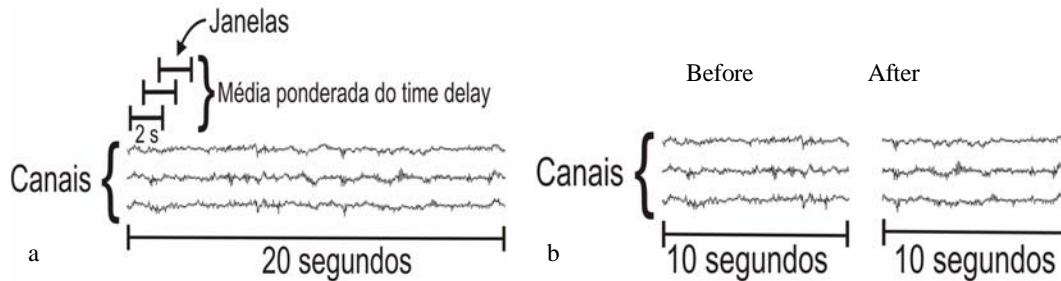


Figura 2a: Esquema de cálculo do 'time delay'. Figura 2b: Esquema de cálculo da 'embedding dimension'

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma comparação visual das medianas dos 'time delay', em todas as bandas e para todos os canais, entre intervalos 'before' e 'after' apresentam as diferenças que são esperadas ao acaso e que servem para comparações (figura 3, direita). Se olharmos para os segmentos com hipopnéia, (figura 3, esquerda) as diferenças são mais significantes, indicando uma tendência de alteração na dinâmica dos sinais após o término da hipopnéia. Na banda de 4-8 Hz, os valores das medianas dos 'time delay' tanto para segmentos hipopneicos quanto para os de controle, tendem a ser maiores para os canais Fp1-F3 e Fp2-F4. Este fato provavelmente está relacionado às ondas dente de serra que aparecem pronunciadamente nestes canais [13]. Assim, o maior valor do 'time delay' nestes canais deve estar relacionado a um aumento do poder espectral na banda de frequência de 2-6 Hz, onde as ondas de serra aparecem Tanto para a banda de 8-10 Hz quanto para a banda de 4-8 Hz parece haver uma tendência das medianas dos 'time delay' para segmentos hipopneicos, quando comparado aos controles, serem sempre menores nos intervalos 'after' do que nos intervalos 'before'. Este fato está associado a um aumento do poder espectral em frequências mais altas, fato indicador de tendência ao despertar cortical [14], como esperado. Para a banda de 10-13 Hz não há diferenças aparentes nos valores das medianas dos 'time delay' nem dos desvios pré e pós eventos em segmentos SAHOS e segmentos controle.

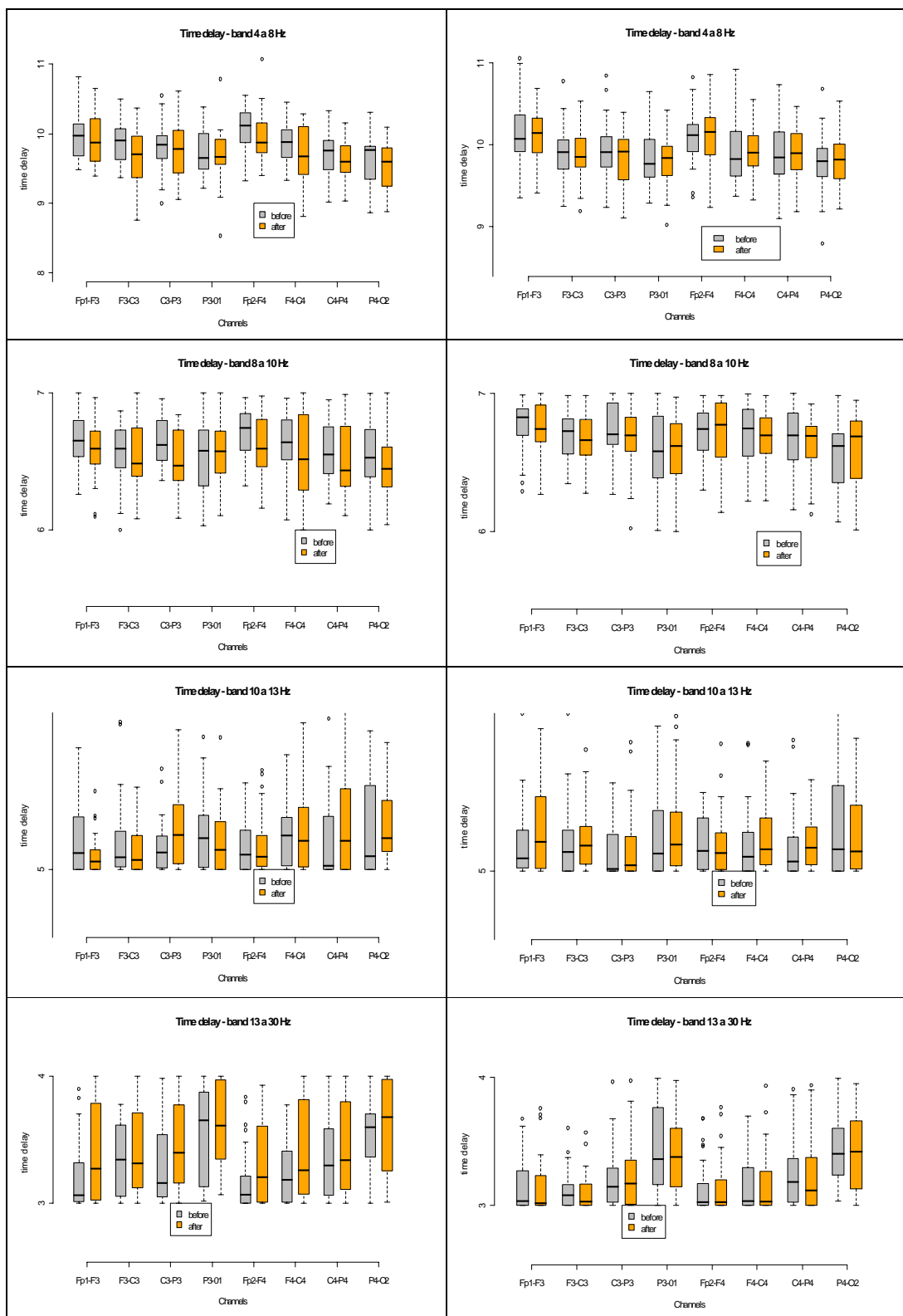


Figura 3: Esquerda, os casos de hipnópsia e na direita os casos de controle. São apresentados a mediana, quartis 25 e 75 (box), valores máximos e mínimos (barras) e 'outlier' (dots) do 'time delay' em função dos canais divididos por bandas.

Por fim, na banda de 13-30 Hz, os desvios da mediana dos ‘time delay’ são mais pronunciados para os segmentos SAHOS comparado aos controles. Parece existir uma tendência normal das medianas dos ‘time delay’ serem maiores nos canais occipitais, o que pode estar associado ao fato de que nestes canais o poder espectral apresenta valores de pico em frequências mais baixas que nos outros canais.

Nos segmentos com hipopnéia, os valores medianos da ‘embedding dimension’, quando comparamos os intervalos ‘before’ e ‘after’ nas bandas 8-10 Hz e 13-30 Hz, tendem a ser diferentes. Já para os controles, os valores medianos da ‘embedding dimension’ deveriam ser iguais em todas as bandas quando os intervalos são comparados, mas isso não acontece para a banda 10-13 Hz. Uma sensível mudança na dimensão de imersão é conseguida quando o nível de ruído é alterado [10]. Talvez uma mudança no nível de ruído extrínseco colorido explique a variação observada na banda 10-13 Hz dos controles. Por outro lado, nas hipopnéias talvez aconteça uma mudança no nível de ruído intrínseco colorido. Por fim na banda de 4-8 Hz parece não haver diferença nas medianas em nenhuma das situações.

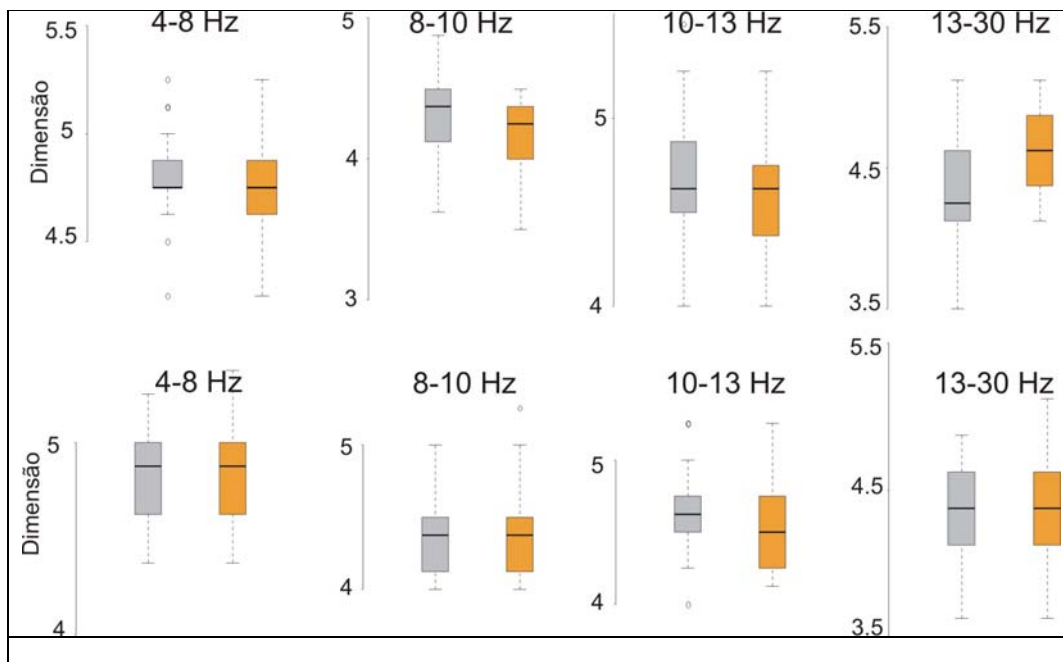


Figura 4: Gráficos da dimensão em função das bandas. Na primeira linha, os casos com hipopnéia e na segunda linha os segmentos controles.

4. CONCLUSÃO

Existe uma tendência do ‘time delay’ e da ‘embedding dimension’ serem diferentes para segmentos antes e depois do término do evento de SAHOS, o que pode indicar a sua utilidade em revelar alterações não detectáveis mediante técnicas lineares. Esta suposição é corroborada pela constância destes parâmetros nos segmentos controle. Contudo, para a banda de 10 a 13 Hz não foi observado essa constância, sugerindo a necessidade de estudos com um maior número amostral.

1. American Electroencephalographic Society Guidelines for Polygraphic Assessment of Sleep-Related Disorders (Polysomnography) *Journal of Clinical Neurophysiology* 9 (1) p.88, 1992.
2. Management of Obstructive Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome in Adults Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2003. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/73/index.html>
3. KRYGER, M. H., ROTH, T., DEMENT, W. C.; Principles and Practice of Sleep Medicine W. B. Sanders Company 1994.
4. DINGLI K, ASSIMAKOPOULOS T, FIETZE I, WITT, C, WRAITH PK, DOUGLAS NJ; Electroencephalographic Spectral Analysis: Detection of Cortical Activity Changes in Sleep Apnoea Patients *Eur Respir J.* 20 1246-53, 2002.
5. MORISSON F, LAVIGNE G, PETIT D, NIELSEN T, MALO J, MONTPLAISIR J; Spectral Analysis of Wakefulness and REM Sleep EEG in Patients With Sleep Apnoea Syndrome *Eur Respir J.* 11 1135-40, 1998.
6. STAM CJ, VAN DER MADE Y, PIJNENBURG YA, SCHELTENS P. EEG Synchronization in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Acta Neurol Scand.* 108(2) 90-6, 2003.
7. STAM CJ, DIJK BW; Synchronization Likelihood: An Unbiased Measure of Generalized Synchronization in Multivariate Data Sets *Physica D* 163 236-51, 2002.
8. TAKENS, F. Detecting strange attractor in turbulence. *Lecture Notes in Mathematics*, 898, (1981)
9. SAUER, T; YORKE, J. A. How many delay coordinates do you need? *International Journal of Bifurcation and Chaos.*, 7: (1993)
10. KANTEZ H.; SCHEREIBER T. *Nonlinear Time Series Analysis*, Cambridge, U.K., Cambridge University Press, 2004.
11. SCHIFF, S.J, PO P, CHANG T, SAUER T. *Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble.* *Phys Rev E* 1996;54:6708–24.
12. R Development Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2003, ISBN 3-900051-00-3, <http://www.R-project.org>.
13. NIEDERMEYER, E., LOPES DA SILVA, F.; *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Topics* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999.
14. EEG Arousals: Scoring Rules and Examples *Sleep* 15(2) p. 174-184, 1992