

## MODIFICACIÓN DE LA FRECUENCIA DEL ELECTROENCEFALOGRAMA Y DEL RITMO CARDÍACO EN APNEAS OBSTRUCTIVAS

J. Guerrero<sup>a</sup>, M. Bataller<sup>a</sup>, E. Gómez<sup>b</sup>, A. Benetó<sup>a</sup>, P. Rubio<sup>a</sup> y A. Rosado<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Grupo de Procesado Digital de Señal. Universidad de Valencia. Valencia. España.

<sup>b</sup>Unidad de Sueño. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

### RESUMEN

**Objetivos.** En este estudio se analizó la modificación en las frecuencias cardíaca (como índice de *arousal* autonómico) y electroencefalográfica (EEG) (como índice de *arousal* cortical) relacionadas con la apnea obstructiva del sueño (AOS), que pueda ayudar a un mejor reconocimiento y definición del *arousal*, así como a su implicación en los síntomas cardiovasculares y en la somnolencia diurna de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva durante el sueño.

**Sujetos y método.** Se estudiaron las modificaciones en la frecuencia cardíaca y en la actividad bioeléctrica cerebral relacionadas con la apnea obstructiva (AO) en 30 pacientes con índice de apnea/hipopnea > 10. Para el procesado de la señal, se desarrollaron un detector de límites temporales de la apnea y otro del ritmo cardíaco (RC). Para cada apnea (n = 2.455) se analizó el RC y la frecuencia media (FM) del espectro EEG en los 12 últimos segundos previos al cese y los 9 s posteriores.

**Resultados.** Ambos parámetros muestran un decremento durante los segundos finales de la apnea obstructiva, y un incremento tras el cese. Para la FM-EEG el incremento es más lento y de menor magnitud que para el RC, y alcanza el valor máximo entre 3 y 6 s después del cese de la apnea obstructiva.

**Conclusión.** Los resultados obtenidos muestran una asociación de las respuestas autonómica y cortical en el cese de la apnea, con un desfase temporal entre ellas indicativo de una jerarquía en la aparición de ambas respuestas, que se beneficia de la detección automática, pero que requiere una validación más exhaustiva.

**Palabras clave:** Análisis espectral. Arousal autonómico. Arousal cortical. Frecuencia media EEG. Ritmo cardíaco. SAOS.

### EEG AND EKG FREQUENCY MODIFICATION IN OBSTRUCTIVE APNEAS

#### ABSTRACT

**Objective.** This work studies the changes in heart rate (HR) (autonomical arousal) and in electroencephalogram activity (cortical arousal) related with Sleep Apnea-Hipopnea Syndrome (OSAS).

**Subjects and method.** 30 polygraph recordings from patients suffering OSAS (apnea-hipopnea index > 10) were analysed. Two detectors were developed: one to determine the temporal limits of the apnea episodes and another to obtain the hearth rythme. The analysis of each event (n=2,455) was started twelve seconds previous ended until nine seconds after its termination.

**Results.** The hearth rate (HR) and the mean frequency (FM) showed a similar change, a decrease during the apnea and an increase afeter the end, but the FM modifications are lowest and retarded than the HR modifications.

**Conclusion.** According to the results obtained there are a relationship in both cortical and autonomic arousal, but the out of fhase between them may be expression the temporal hierarchy in both responses. More studies will be need for to better understand this phenomenon.

**Key words:** Spectral analysis. Autonomic arousal. Cortical arousal. Mean EEG frequency. Heart rate. OSAS.

---

Aceptado tras revisión externa: 25-04-2007.

El presente trabajo ha sido financiado por el proyecto 01/0318 del Fondo Investigación Sanitaria (FIS).

**Correspondencia:** Dr. A. Benetó Pascual. Unidad de Sueño. Hospital Universitario La Fe. Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: beneto\_ant@gva.es

## MODIFICAÇÃO DA FREQUENCIA DO EEG E DO RITMO CARDÍACO NAS APNEIAS OBSTRUTIVAS

### RESUMO

**Objetivos.** No presente estudo foram analisadas as modificações na frequência cardíaca (como índice de *arousal* autonómico) e na frequência EEG (como índice de *arousal* cortical) relacionadas com a apneia obstrutiva (AO) de sono, que pode ajudar a um melhor reconhecimento e definição do *arousal* assim como suas implicações nos distúrbios cardiovasculares e na sonolência diurna dos pacientes com síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS).

**Material e método.** Foram estudadas as modificações na frequência cardíaca e na actividade bioeléctrica cerebral relacionadas com a AO em 30 pacientes com índice de apneia/hipopneia >10. Para o processamento do sinal foram desenvolvidos um detector de limites temporais da apneia e outro do ritmo cardíaco. Para cada apneia (N=2455) foram analisados o ritmo cardíaco (RC) e a frequência média (FM) do espectro EEG nos 12 últimos segundos prévios ao término e os 9 posteriores.

**Resultados.** Ambos os parâmetros mostram um decréscimo durante os segundos finais da AO e um incremento após o término. Para a FM-EEG o incremento é mais lento e de menor magnitude que para o RC, alcançando o valor máximo entre 3 e 6 segundos após o término da AO.

**Conclusões.** Os resultados obtidos mostram uma associação das respostas autonómica e cortical no término da apneia, com um desfasamento temporal entre elas indicativo de uma hierarquia no aparecimento de ambas as respostas, que se beneficia da detecção automática, mas que não requer uma validação mais exaustiva.

**Palavras-chave:** Análise espectral. Arousal autonómico. Arousal cortical. Frequência média EEG. Ritmo cardíaco. SAOS.

## INTRODUCCIÓN

Los *arousals* corticales (AC) breves o *microarousals* frecuentes durante el sueño pueden producir fragmentación de éste y ocasionar hipersomnia diurna sin reducir el tiempo total de sueño<sup>1</sup> por lo que su detección debiera realizarse sistemáticamente<sup>2</sup>. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a la forma de reconocimiento de éstos ni en cuanto a las cifras que indican alteración. El AC originado por un progresivo aumento del estímulo relacionado con la respiración<sup>3</sup> es una de las consecuencias agudas del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS), al igual que el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial<sup>4,5</sup>; se considera que estos cambios contribuyen a los efectos a largo plazo que las apneas tienen en el sistema cardiovascular<sup>6</sup> y sus alteraciones<sup>7</sup>. Se ha señalado que este aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistémica en asociación con el AC<sup>8,9</sup> son expresión de una activación del sistema nervioso simpático<sup>3,10</sup> y que este *arousal* autonómico o subcortical (AA) podría usarse como marcador de *arousal* en ausencia de cambios corticales visibles, incluso utilizarse como cribado en el SAOS<sup>11,12</sup>.

Por otra parte, aunque se asume que la apnea finaliza por una respuesta del AC frente al estímulo respiratorio<sup>3</sup>, no siempre ésta es visible<sup>13</sup>, bien porque es fruto de una activación subcortical, con mínimos cambios electrofisiológicos corticales o sin ellos, o bien porque, aunque tiene un origen cortical, las variaciones que produce no son perceptibles visualmente, lo que puede deberse a que su morfología no se encuadra en los criterios estándar<sup>14,15</sup>, o por la localización de los electrodos<sup>16</sup>. El uso de técnicas de

computarización puede ser útil en la detección del AC y ayudar a describir y definir con más precisión el fenómeno<sup>14,17-19</sup>.

En este trabajo hemos estudiado las modificaciones en la frecuencia cardíaca y los cambios en la actividad bioeléctrica cerebral, mediante análisis automático, durante los episodios de apnea obstructiva. Nuestro objetivo es analizar, en un grupo de pacientes diagnosticados de SAOS, las modificaciones en las frecuencias cardíaca (como índice de AA) y electroencefalográfica (EEG) (como índice de AC) relacionadas con la apnea, que puedan ayudar a una mejor definición del *arousal* cortical.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Registros

Hemos seleccionado polisomnogramas realizados de forma rutinaria en nuestro laboratorio, pertenecientes a 30 pacientes (27 varones y 3 mujeres, con una edad de 55,13 ± 10,95 años) con diagnóstico de SAOS, que han presentado un índice de apnea/hipopnea > 10/h (IAH = 43,75 ± 30,27) y no mostraban alteraciones basales del ritmo cardíaco (RC). Todos los datos utilizados se han protegido por la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 del 13 de diciembre. A todos los pacientes se les realizó un estudio polisomnográfico nocturno para determinar su afección mediante uno de los 2 polígrafos analógicos de 18 y 21 canales, respectivamente (Medelec, Vickers Medical; Basingstoke, Hampshire, Reino Unido).

Se registraron diversas variables fisiológicas: EEG (C4-A1, C3-A2, C4-C3), electrooculograma (EOG),

**Tabla 1.** Datos polisomnográficos

Edad (años)	55,1 ± 11,0
Apneas detectadas (n)	8.216
Duración de la apnea (s) ± DE	24,0 ± 8,5
Índice de apneas	43,7 ± 30,3
Tiempo total sueño (min) ± DE	358,2 ± 66,6
Porcentaje NREM	87,1 ± 12,2
Porcentaje REM	13,2 ± 7,0
Eficiencia sueño	76,3 ± 14,2

Los valores se presentan como media ± desviación estándar (DE).

electromiograma (EMG) submentoniano y de ambos músculos tibiales anteriores, y electrocardiograma (ECG) (mediante 2 electrodos precordiales). La respiración se midió a partir de cambios de la temperatura nasal/oral (termistor) y de los movimientos abdominales y torácicos mediante sensores piezoeléctricos. La duración de la apnea se definió como el tiempo de al menos 10 s desde el final del flujo inspiratorio hasta el inicio del flujo siguiente, y se consideró hipopnea cuando la disminución fue  $\leq 50\%$  del flujo basal, aunque se descartaron para este estudio. Un resumen de los datos polisomnográficos, antropométricos y basales de los sujetos se muestran en la tabla 1.

Los registros analizados se digitalizaron mediante la utilización de un sistema de adquisición de polisomnogramas de desarrollo propio<sup>20</sup> conectado al registrador polisomnográfico. Cada registro se adquirió con una frecuencia de muestreo de 250 Hz y 12 bits de resolución, y consta de 8 canales: 3 de EEG (C4-A1, C4-C3, C3-A2), 2 de EOG, uno de EMG (submentoniano), uno de flujo respiratorio y uno de ECG. De estos canales, se seleccionaron tres para el presente estudio: EEG (C4-A1), ECG y flujo respiratorio.

### Análisis de datos

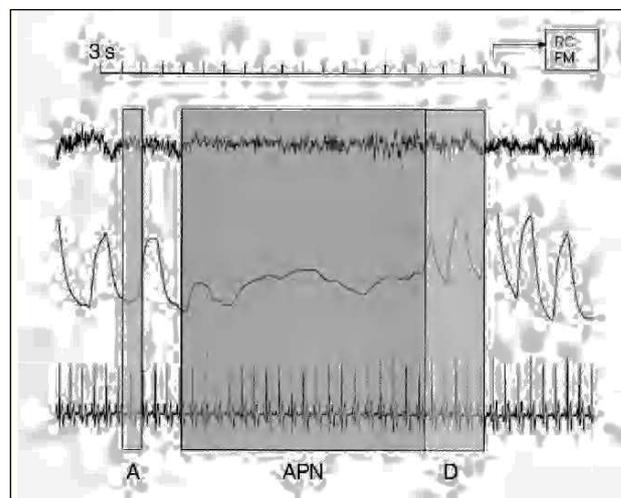
Para procesar la señal, se desarrollaron 2 detectores. El primero se utilizó para determinar los instantes de comienzo y cese de la apnea<sup>21</sup>. Este detector proporciona información sobre el tipo (apnea/hipopnea), instante de comienzo/final, amplitud y duración de cada evento detectado, así como las series de amplitud y duración de cada ciclo respiratorio para todo el registro a partir del canal de flujo respiratorio. Las marcas del detector fueron validadas visualmente para descartar falsas detecciones. En el presente estudio, aunque el detector indica el tipo de apnea, y to-

dos los eventos respiratorios detectados eran obstructivos debido a que la identificación de hipopneas se había realizado mediante termistor para evitar la subjetividad de la medida<sup>22</sup>, se eliminaron los eventos hipopneicos. Posteriormente, los instantes de comienzo y cese de apnea obtenidos se utilizaron como referencia temporal para el cálculo del RC y del espectro del EEG.

El segundo detector se utilizó para la obtención del RC, a partir del canal de ECG mediante una versión modificada del detector de QRS de Pan y Tompkins<sup>23</sup>. Se obtuvo el tacograma y se eliminaron los ritmos inferiores a 30 pulsos por minuto (ppm) o superiores a 120 ppm.

Para cada apnea detectada, se estudió el período que abarca desde 9 s antes de su inicio, toda la duración del episodio y los 9 s posteriores a su cese (fig. 1), y se analizó la evolución de los parámetros en promedios de 3 s. Los eventos consecutivos con separaciones menores que 18 s (9 + 9 s) se descartaron del estudio. Puesto que las apneas detectadas presentan duraciones diferentes, de todos los valores calculados se han seleccionado los correspondientes a los 12 últimos segundos previos al cese y los 9 s posteriores.

Para cada evento se calcularon 2 parámetros: el RC y la frecuencia media (FM) del espectro EEG. Para obtener el valor de FM se obtuvo el espectro de



**Figura 1.** Segmentos temporales analizados. APN: toda la duración de la apnea. A: ventana de 9 s previos al comienzo de la apnea, tomada como referencia de valores; D: 9 s tras el cese de la apnea. Para cada ventana de 3 s se calculan el ritmo cardíaco (RC) medio y la frecuencia media (FM) espectral del EEG.

la señal de EEG mediante el método de Welch (ventana de Hanning). Por último, para independizar los valores obtenidos de la fase en que se produce la apnea se obtuvieron las diferencias entre los valores de RC y FM, y el correspondiente valor 9 s antes del comienzo del evento, que puede considerarse como valor basal e independiente del efecto de la apnea.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis de la varianza de un factor de medidas repetidas, utilizando la aproximación multivariante para determinar la existencia de diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) de los valores de los parámetros en función del instante temporal de la apnea. En la comparación por pares, se aplicó el ajuste para comparaciones múltiples de Bonferroni.

### RESULTADOS

Se analizó un total de 2.455 apneas obstructivas del total de las detectadas, tras desechar las que no cumplían el criterio de separación mínima de 18 s. La tabla 2 y la figura 2 muestran los valores obtenidos para cada parámetro en función del tiempo, correspondiente a intervalos de 3 s en los segundos finales de la apnea y después del cese (D).

En el caso del RC, se observa un decremento durante los segundos finales de la apnea. Se alcanzó un valor mínimo inmediatamente antes del cese (apnea -3-0 s), y tras éste se incrementó hasta alcanzar valores significativamente superiores a los anteriores al establecimiento del evento respiratorio. El valor de RC permaneció todavía por encima del valor de referencia (apnea 9-6 s) 9 s después del cese, lo que, posiblemente, indica una duración superior del efecto del AA

Para la FM puede observarse un perfil de evolución similar al del RC, aunque las variaciones respecto del valor de referencia son menores que en el caso del RC. Los valores posteriores también son más elevados que los presentes antes del comienzo de la apnea, por lo que la duración del efecto del AC también sería  $> 9$  s. Se observa también que el incremento de la FM tras el cese de la apnea no es tan rápido como para el RC, y alcanza el máximo entre 3 y 6 s después.

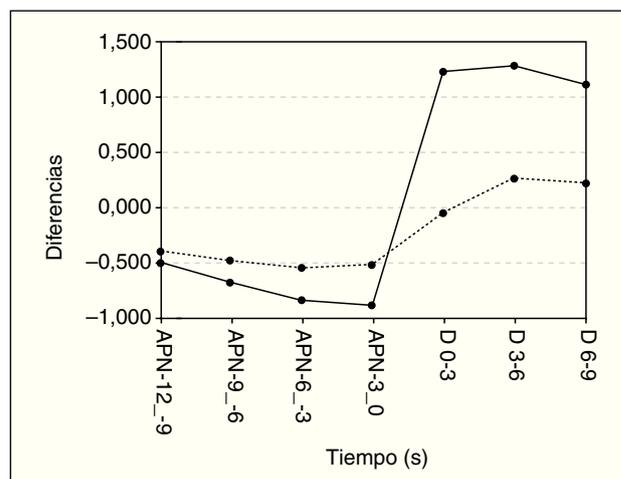
En la figura 3 se resumen las comparaciones estadísticas entre los valores durante y tras la apnea para cada parámetro. En el caso del RC, no se observaron diferencias entre los valores de cada período estadia-

**Tabla 2.** Valores obtenidos para los parámetros ritmo cardíaco (RC) y frecuencia media (FM) en función del tiempo

Tiempo	RC (ppm)	FM (Hz)
APN -12 - -9 s	-0,495 ± 8,768	-0,410 ± 2,834
APN -9 - -6 s	-0,670 ± 8,877	-0,477 ± 2,882
APN -6 - -3 s	-0,833 ± 8,679	-0,519 ± 2,848
APN -3 - 0 s	-0,879 ± 8,558	-0,505 ± 2,801
D 0-3 s	1,246 ± 8,601	-0,032 ± 2,693
D 3-6 s	1,293 ± 8,553	0,272 ± 2,721
D 6-9 s	1,127 ± 8,845	0,248 ± 2,789

APN: toda la duración de la apnea; Hz: hertzios; ppm: pulsos por minuto.

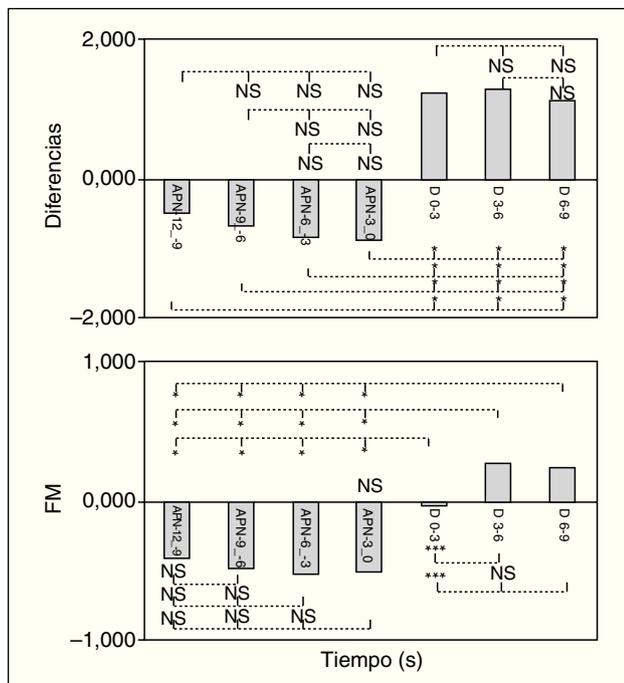
Los valores se presentan como media ± desviación estándar. Los valores son diferencias respecto del correspondiente al intervalo 9-6 s antes del comienzo de la apnea (A 9-6s).



**Figura 2.** Evolución de los parámetros de ritmo cardíaco (RC) y frecuencia media (FM) en función del tiempo. Se muestran las diferencias entre los valores medios cada 3 s y el valor de referencia, que corresponde al intervalo 9-6 s antes del comienzo de la apnea (A 9-6). La línea discontinua indica el momento de cese de la apnea.

do (durante o después de la apnea). Sí que se alcanza una alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ) entre los valores presentes durante la apnea y los posteriores al cese de ésta, lo que indica la presencia del AA.

En el caso de la FM, los resultados son equivalentes a los obtenidos para el RC. No se observan diferencias significativas entre los valores durante la apnea, y se alcanza significación estadística ( $p < 0,0001$ ) para todas las comparaciones entre los valores duran-



**Figura 3.** Resultados de la prueba de ANOVA para medidas repetidas. Valores de significación estadística para la comparación por pares entre los valores de los parámetros ritmo cardíaco y frecuencia media (FM) para distintos intervalos. NS: no significativo.

\* $p < 0,001$ .

te la apnea y los instantes posteriores al cese. Sin embargo, el valor correspondiente a los 3 s tras el cese (D 0-3) presenta diferencias también con los otros valores posteriores al cese de la apnea (D3-6, D6-9). No se obtuvo este resultado para el caso del RC, lo que podría indicar que el AC aparece de forma más gradual en el tiempo y alcanza su valor máximo aproximadamente entre 3 y 6 s tras el cese.

## DISCUSIÓN

Los resultados confirman los hallazgos señalados por diferentes autores, que muestran un incremento del RC, sobre todo en la terminación de la apnea y que refleja una modificación en la función simpática, fenómeno que se puede utilizar para identificar el AA<sup>1,12,24</sup>. Los AC visibles durante el sueño en sujetos normales se asocian a cambios en el RC relacionados con una activación simpática, sobre todo en fase 2 NREM y en menor proporción en REM<sup>8,25</sup>, aunque algunos autores señalan que los AA que no se acompañan de AC

no tienen repercusión sobre la somnolencia diurna<sup>26</sup>. De hecho, no parece existir una relación única entre la presencia de la apnea y somnolencia diurna, posiblemente debido a la variabilidad de los *arousals* inducidos por el cese de la apnea<sup>27</sup>. Esta variabilidad puede depender de otros factores, y algunos estudios han propuesto la edad<sup>5,6</sup>, el nivel de desaturación de oxígeno<sup>17</sup> el grado de apnea (apnea/hipopnea)<sup>27</sup>, la fase de sueño en que aparece (REM/ NREM)<sup>5,17,28</sup> y la posición corporal<sup>27</sup> como coadyuvantes en la gravedad de los efectos producidos.

En las apneas analizadas en el presente estudio (tabla 2) vemos que el RC disminuye durante la apnea y se produce un aumento significativo de éste tras el cese. Spicuzza et al<sup>29</sup> también encuentran esta alterancia cíclica bradicardia-taquicardia acompañando a la apnea. El valor clínico de este fenómeno precisa de la realización de estudios futuros controlados.

Respecto de la FM-EEG, se han descrito modificaciones en los AC reconocibles mediante el análisis visual en *arousals* espontáneos de personas normales<sup>8</sup>. Mediante análisis espectral en pacientes con apneas se ha observado un aumento de la FM desde la primera a la segunda mitad de la apnea, tanto si el episodio finaliza con AC visible o no<sup>13</sup>. Nuestros resultados apoyan estas observaciones, con un comportamiento similar al del RC: su valor disminuye durante la apnea (tabla 2) de forma significativa y se incrementa tras el cese (D); el valor final siempre es mayor que el previo a la apnea, lo que indica un desplazamiento de la actividad en el EEG hacia bandas de mayor frecuencia alfa y beta compatibles con un AC. Los incrementos de la frecuencia del EEG observados al fin de la apnea son menores que para el RC, lo que podrían no detectarse como AC. En este sentido, el no haber considerado la fase de sueño en que se produce la apnea puede suponer una limitación, dada la dificultad de que el AC sea reconocido<sup>28</sup>, aunque en el presente trabajo el AC no se ha analizado de forma visual en todas las apneas. La diferencia encontrada entre los valores de la FM-EEG inmediatos tras el cese de la apnea (D3-6) y los posteriores (D6-9), y que no se observa en el RC, podría ser indicativa de cierto retraso en el AC respecto al autonómico, o bien expresión de un incremento más gradual en el AC, lo que apoyaría la teoría de una jerarquía en la aparición de ambas respuestas, como señalan Sforza et al<sup>8</sup>, que se iniciaría desde el troncoencéfalo con una primera respuesta autonómica (modificación del RC), con una posterior respuesta del sistema nervioso central (AC). Ese AC

sería visible o no dependiendo de la intensidad del estímulo. En las apneas analizadas en el presente estudio, el paralelismo de las modificaciones encontradas en los parámetros EEG y en el RC durante y al final de los episodios de apnea nos demuestra que durante éstas se producen modificaciones en el sistema nervioso autónomo (SNA) y nos permite suponer que, en las apneas estudiadas, se han asociado los dos tipos de respuesta, tanto autonómica como cortical, por lo que se puede especular con la posibilidad de que el *arousal* en este fenómeno analizado entrañe siempre ambos tipos de respuesta, aunque los cambios EEG no sean siempre visibles y requieran técnicas de análisis automático para su puesta en evidencia, lo cual podría ayudar a explicar las consecuencias que los AC y los AA tienen sobre el sueño y sobre la actividad diurna y el sistema cardiovascular. La explicación de estos aspectos necesita posteriores comprobaciones con un mayor número de casos en que se considere la influencia de otros factores, como diferentes fármacos, comorbilidad con alteraciones en el SNA, la influencia de la edad<sup>5,30</sup> y la presencia de lesiones cerebrales<sup>31</sup>, estudiando el comportamiento según la fase de sueño, gravedad y momento evolutivo de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Smith R, Argot J, Pepin JL, Levy PA. Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. *Thorax*. 1999;54:452-8.
- Pillar G, Bar A, Shlitner A, Schnall R, Shefy J, Lavie P. Autonomic Arousal Index: an Automated Detection Based on Peripheral Arterial Tonometry. *Sleep*. 2002; 25:543-9.
- Berry RB, Gleeson K. Respiratory Arousal From Sleep: Mechanisms and Significance. *Sleep*. 1997;20:654-75.
- Leung R, Bradley D. Sleep apnea and Cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2147-65.
- Gosselin N, Michaud M, Carrier J, Lavigne G, Montplaisir J. Age difference in heart rate changes associated with micro-arousals in humans. *Clin Neurophysiol*. 2002; 113:1517-21.
- Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res*. 2001;2:315-9.
- Parish JM, Shepard JW Jr. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest*. 1990;97:1220-6.
- Sforza E, Jouny C, Ibañez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol*. 2000;111: 1611-9.
- Stradling JR, Barbour C, Glennon J, Langford BA, Crosby JH. Prevalence of sleepiness and its relation to autonomic evidence of arousal and increased inspiratory effort in a community based population of men and women. *J Sleep Res*. 2000;9:381-8.
- Loredo JS, Ziegler MG, Anconi-Israel S, Clausen JL. Relationship of Arousal From sleep to sympathetic nervous system activity and BP in Obstructive sleep Apnea. *Chest*. 1999;116:655-9.
- Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, et al. Screening of Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Heart Rate Variability Analysis. *Circulation*. 1999;100:1411-5.
- Pillar G, Bar A, Shlitner A, Schnall R, Shefy J, Lavie P. Autonomic arousal index: an automated detection based on peripheral arterial tonometry. *Sleep*. 2002;25: 543-9.
- Rees K, Spence D, Earis J, Calverley PM. Arousal Responses from Apneic Events During Non-Rapid-Eye-Movement Sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:1016-21.
- De Carli F, Nobili L, Gelcich P, Ferrillo F. A method for the Automatic detection of Arousal During Sleep. *Sleep*. 1999;22:561-72.
- American Sleep Disorders Association Task Force. EEG Arousals: Scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas. *Sleep*. 1992; 15:174-84.
- O'Malley E, Norman R, Farkas D, Rapoport D, Walsleben JA. The Addition of Frontal EEG Leads Improves Detection of Cortical Arousal Following Obstructive Respiratory Events. *Sleep*. 2003;26:435-9.
- Svanborg E, Guilleminault C. EEG frequency changes during sleep apneas. *Sleep*. 1996;19:248-54.
- Drinnan MJ, Murray A, White JE, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Automated recognition of EEG changes accompanying arousal in respiratory sleep disorders. *Sleep*. 1996;19:296-303.
- 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*. 2002;20:1246-53.
- Guerrero J, Bataller M, Gómez E, Benetó A, Rubio P, Rosado A, et al. Sistema de adquisición y ayuda al marcado de polisomnogramas. *Actas del XX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*; 2002. p. 117-20.
- Guerrero J, Bataller M, Gómez E, Benetó A, Soler S, Espí J, et al. Análisis de la influencia del cese de apneas en el EEG y el ritmo cardíaco en registros polisomnográficos. *Actas del XX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*; 2002. p. 5-8.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep*. 1999;22: 667-89.
- Pan J, Tompkins WJ. A real time QRS detection algorithm. *IEEE Trans. BME*. 1985;32:230-6.
- O'Donnell C, Allan L, Atkinson P, Schwartz AR. The Effect of Upper Airway Obstruction and Arousal on Peripheral Arterial Tonometry in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:965-71.
- Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroenc Clin Neurophysiol*. 1997;102:390-6.

26. Guilleminault C, Abad VC, Philip P, Stoohs R. The effect of CNS activation versus EEG arousal during sleep on heart rate response and daytime tests. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:731-9.
27. Stradling JR, Pitson DJ, Bennett L, Barbour CH, Davies R. Variation in the Arousal Pattern after Obstructive Events in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:130-6.
28. Dingli K, Fietze I, Assimakopoulos T, Quisque-Bravo S, Witt C, Douglas NJ. Arousability in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *Eur Respir J.* 2002;20:733-40.
29. Spicuzza L, Bernardi L, Calciati A, Ugo Di Maria G. Autonomic Modulation of Heart Rate during Obstructive versus Central Apneas in Patients with Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:902-10.
30. Noda A, Yasuma F, Okada T, Koike Y, Nakashima N, Yokota M. Age Related Differences in Electroencephalographic and Cardiac Arousal at the Termination of Sleep Apnea/Hypopnea. *Intern Med.* 2000;39:375-80.
31. Noda A, Okada T, Katsumata K, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Suppressed Cardiac and Electroencephalographic Arousal on Apnea/Hypopnea Termination in Elderly Patients with Cerebral Infarction. *Clin Neurophysiol.* 1977;14:68-72.