

Caracterización de la Dinámica del Sueño Normal y Patológico Mediante el Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia

R. Delgado-Aranda^{1*}, G. Dorantes-Méndez¹ and M.O Méndez^{1,2}

¹ Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias, San Luis Potosí, México

² Laboratorio Nacional CI3M, San Luis Potosí, México

**r.delgadoaranda@gmail.com*

Resumen

El sueño es un fenómeno cíclico con una estructura y características propias, sin embargo, bajo condiciones patológicas puede presentar alteraciones. Por lo tanto, en este trabajo se evaluó el proceso del sueño en condiciones normales y patológicas, mediante el método de análisis de fluctuaciones sin tendencia de forma univariada y multivariada, considerando características de la señal de electroencefalograma (EEG) y la ocurrencia temporal de las fases A. Se analizaron 39 registros del sueño correspondientes a sujetos sanos, pacientes con epilepsia nocturna en el lóbulo frontal y pacientes con movimientos periódicos de las piernas. De la señal de EEG se calculó la varianza y la entropía en ventanas de 1s de todo el registro, y a partir de las fases A se generó una secuencia binaria con valor de uno si existe un inicio de la fase A en la ventana correspondiente y cero en caso contrario. Los resultados mostraron dos exponentes de escala: α_1 con un comportamiento parecido al ruido blanco y α_2 con correlación a largo plazo. Se observaron diferencias significativas entre los exponentes de los sujetos sanos y los sujetos enfermos, y se logró distinguir entre ambas patologías. Estos cambios en los exponentes en condiciones patológicas podrían estar asociados a la perturbación e inestabilidad del sueño. Además, la ocurrencia temporal de las fases A permitió observar cambios en ambos exponentes, lo que sugiere que la señal de EEG en conjunto con la información de la microestructura del sueño permite identificar alteraciones del sueño y distinguir entre ambas patologías.

Palabras clave: Análisis de fluctuaciones sin tendencia, EEG, NFLE, PLM, Sueño.

1 Introducción

El sueño se caracteriza por una reducción de la conciencia y la capacidad de respuesta al ambiente y está constituido por dos principales etapas: sueño con movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés) y sueño NO-REM (NREM), que alternan cíclicamente a lo largo del sueño. También, existen eventos corticales denominados fases A, que se repiten a intervalos irregulares en el rango de segundos, presentando una amplitud y frecuencia diferente con respecto a la oscilación basal de las señales del electroencefalograma (EEG) que caracteriza las etapas del sueño. Las fases A están clasificadas como: fase A1, en donde predomina la sincronía del EEG y se caracteriza por frecuencias lentas (0.5 – 4 Hz); fase A2, en la cual la actividad del EEG es una mezcla de ritmos lentos y rápidos (8 – 30 Hz), con el 20 – 50 % de la fase A ocupada por ritmos rápidos; fase A3, caracterizada por las ondas alfa (8 – 12 Hz) y beta (12 – 30 Hz), que cubren más del 50 % de la duración de la fase A. Además, las fases A son elementos básicos del patrón cíclico alternante (CAP, por sus siglas en inglés) del sueño, el cual se manifiesta durante el sueño NREM y es un indicador de inestabilidad y consolidación del sueño [1].

La alteración del sueño tiene graves consecuencias fisiológicas, debido a que cumple con funciones de restauración y recuperación de los sistemas biológicos [2]. Dentro de las patologías del sueño se encuentra la epilepsia nocturna del lóbulo frontal (NFLE, por sus siglas en inglés), que presenta episodios durante el sueño NREM causando fragmentación del sueño, altos porcentajes de vigilia y un incremento del

CAP [3]. Otro trastorno son los movimientos periódicos de las piernas (PLM, por sus siglas en inglés), caracterizado por un patrón de fenómenos motores y cambios en el EEG en intervalos de 20-40s durante el sueño NREM [4].

Existen varios métodos para el estudio de la señal de EEG como el análisis del espectro de potencia y el análisis en tiempo-frecuencia. Sin embargo, debido a las características no lineales del EEG durante el sueño, se han realizado estudios en términos de la dinámica no lineal. El análisis de fluctuación sin tendencia (DFA, por sus siglas en inglés) es un método no lineal utilizado para cuantificar las propiedades de escala de tipo fractal del EEG [5]. Este método proporciona un parámetro cuantitativo para representar las propiedades de autocorrelación a largo plazo, evitando la detección de falsos rasgos de auto-similitud debido a las tendencias presentes en la señal [6]. Además, el DFA se ha usado de forma multivariada (MVDFA, por sus siglas en inglés) con el objetivo de explorar la autocorrelación de dos o más procesos como un todo [7].

En un estudio previo, mediante el DFA y MVDFA se analizó la transición del NREM al REM en sujetos sanos y en sujetos con deterioro cognitivo, y se observó que el exponente de correlación de ambos métodos aumentaron del NREM al REM en sujetos que presentaban una patología, sucediendo lo contrario en los sujetos sanos [8]. También, en otro trabajo se cuantificaron las propiedades de escala del EEG durante el sueño con el DFA, y se observó que el exponente de escala aumentó desde la vigilia al NREM y disminuyó durante el REM [5]. Además, se encontró que el exponente obtenido en sujetos con apnea del sueño fue menor al de los sujetos sanos. Por otro lado, se evaluó mediante el DFA la ocurrencia temporal de las fases A de cada subtipo (A1, A2 y A3) y sus posibles combinaciones en condiciones normales, NFLE, PLM y en el trastorno de la conducta del sueño REM [9]. Se observó que la ocurrencia temporal de las fases A presenta correlación a largo plazo en todos los casos, con diferencias significativas entre el sueño normal y patológico.

Debido a que se ha observado que las características de la macroestructura y microestructura del sueño proporcionan información de su comportamiento en distintas condiciones, en este trabajo se tiene como objetivo estudiar la relación entre la ocurrencia temporal de las fases A y la señal de EEG desde una perspectiva de correlación a largo plazo, mediante los métodos del DFA y MVDFA con el fin de caracterizar la dinámica del sueño en condiciones normales y patológicas.

2 Metodología

2.1 Base de Datos

La base de datos consiste de 39 registros del sueño, de los cuales 14 son sujetos sanos, 15 sujetos con NFLE y 10 sujetos presentan PLM. La edad de los sujetos oscila entre 18 y 44 años. Los registros cuentan con al menos 3 canales de EEG (F3 o F4, C3 o C4 y O1 o O2), la señal de electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG) del músculo submental, EMG de la tibia anterior bilateral, señales de respiración y la señal de electrocardiograma (ECG). También se incluyen las señales de EEG bipolar, según el Sistema Internacional 10-20. Los registros pertenecen a la base de datos *CAP Sleep Database* [1, 10]. Además, un neurólogo proporcionó las anotaciones de la macroestructura del sueño de acuerdo con las reglas de Rechtschaffen y Kales [11] y del CAP siguiendo el atlas de referencia de Terzano [1].

2.2 Pre-procesamiento de Señales

Los artefactos en los registros de EEG son causados por varios factores, como la interferencia de la línea eléctrica, la señal de EOG, la señal de ECG, entre otros. Estas fuentes de ruido aumentan la dificultad de analizar la señal de EEG y de obtener información clínica. Por este motivo, se aplicaron dos filtros en cascada para la eliminación de los artefactos producidos por las señales de ECG y de EOG. Los filtros en cascada consisten en aplicar la Transformada Wavelet Estacionaria (SWT, por sus siglas en inglés), un filtro adaptativo y la Inversa de la Transformada Wavelet (IWT, por sus siglas en inglés). Para eliminar los artefactos debidos a la señal de ECG, se aplicó la SWT a las señales de EEG y ECG con Symlet (sym8) y se descompuso hasta el nivel que incluye un rango de frecuencias de 16 – 32 Hz

[12], el nivel de descomposición dependió de la frecuencia de muestreo de las señales. Por otro lado, para la eliminación de los artefactos debidos a la señal de EOG [13], se aplicó la SWT a las señales de EEG y EOG con Symlet (sym3) y se descompuso hasta un rango de frecuencias de 0.25 – 0.5 Hz. La wavelet base se seleccionó en función de la morfología de los artefactos, es decir, que exista una similitud entre la forma de la función base y los artefactos. Además, se realizaron pruebas utilizando las funciones Coiflet, Daub y Symlet, las cuales han sido utilizadas en trabajos previos [12, 13, 14], sin embargo, se obtuvieron mejores resultados al utilizar Symlet como función base. Posteriormente, debido a que la señal de EEG y los artefactos tienen espectros superpuestos, se utilizó un filtro adaptativo con algoritmo Least Mean Square con orden de 128, con el fin de eliminar sólo el componente de interferencia de la señal de EEG que se encuentran relacionado con la señal de ECG o EOG y conservar de esta forma la mayor información de la señal de EEG. Finalmente, se aplicó la IWT para reconstruir la señal del EEG.

2.3 Índices de la Señal de EEG

A partir de las señales de EEG filtradas, se obtuvo de cada ventana no traslapada de 1s la varianza y la Entropía de Shannon. La varianza se calculó como

$$Var = \frac{\sum_i^n (x_i - \mu)^2}{N - 1} \quad (1)$$

en donde x_i es la i -ésima muestra de la señal de EEG, N representa la longitud de la señal y μ es la media de la señal. Por otro lado, la Entropía de Shannon está dada por

$$E = - \sum_i p_i \log_2(p_i) \quad (2)$$

donde p_i son las probabilidades de que un dato esté en el bin i [15, 16].

Incluso con el filtrado, algunos valores atípicos se presentaron en los vectores de varianza y entropía, posiblemente debido a los artefactos de movimiento. Por lo tanto, para corregir estos valores se realizó lo siguiente: cada muestra del vector se comparó contra un umbral, y si el valor de la muestra era mayor al umbral, se sustituyó por el valor medio de una ventana previa a la muestra. El umbral se consideró como 15 veces la desviación estándar de la ventana previa a la muestra. Además, el múltiplo se seleccionó de forma empírica mediante una inspección visual de las señales de los sujetos, en donde de acuerdo al hipnograma se encontraban despiertos o las señales de EEG presentaban valores atípicos de amplitud. Por lo tanto, el umbral se eligió de tal forma que se realizara la eliminación de los artefactos y al mismo tiempo se preservara la información de las señales de interés. Finalmente, se aplicó el algoritmo del DFA a los vectores de varianza y entropía.

Por otra parte, en el análisis multivariado se agregó una señal que consiste en una secuencia binaria $x[k]$ (Cod), la cual es $x[k] = 1$ si hay un inicio de la fase A dentro de un intervalo de tiempo de 1s y $x[k] = 0$ en caso contrario [17] (ver Fig. 1). Las señales multivariadas que se consideraron fueron las posibles combinaciones de las tres señales: entropía y varianza (Ent/Var), entropía y codificación (Ent/Cod), varianza y codificación (Var/Cod), y entropía, varianza y codificación (Ent/Var/Cod).

2.4 Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia

El DFA es un análisis de escala que permite determinar la auto-similitud de una señal no estacionaria. El algoritmo consiste en calcular el perfil de la señal como

$$y(i) = \sum_{k=1}^i [x(k) - \mu], \quad i = 1, \dots, N \quad (3)$$

donde μ es el promedio de $x(i)$. Posteriormente, el perfil $y(i)$ se divide en $N_n = [N/n]$ ventanas no traslapadas de tamaño n . Para cada ventana, se calcula la tendencia lineal $t_v(i)$ como el polinomio de

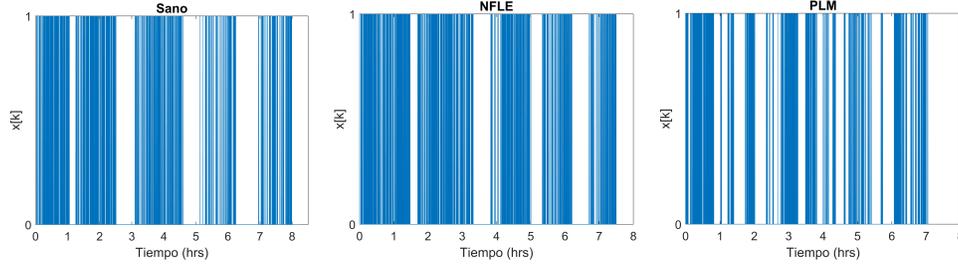


Fig. 1. Ejemplos representativos de la señal Cod, secuencias binaria $x[k]$, donde el valor de 1 denota el inicio de una fase A y 0 en caso contrario.

grado 1, usando un ajuste de mínimos cuadrados. Finalmente se obtiene la función de fluctuación del DFA como

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y_v(i) - t_v(i)]^2} \quad (4)$$

Este procedimiento se repite para diferentes valores de n ($n = 4, \dots, N/4$). Una relación lineal de estos valores indica la presencia de una ley de potencia, es decir, $F(n) \sim n^\alpha$, donde el exponente α caracteriza las propiedades de autocorrelación y corresponde a la pendiente de la línea de ajuste del gráfico de la función de fluctuación en ejes logarítmicos ($\log[F(n)]$ vs $\log(n)$). Si $0 < \alpha < 0.5$ la señal es anticorrelacionada; si $\alpha = 0.5$ la señal no presenta autocorrelación (ruido blanco); y con $\alpha > 0.5$ la señal presenta autocorrelación positiva, además, $\alpha = 1$ es ruido $1/f$ y $\alpha = 1.5$ es ruido Browniano.

2.5 Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia Multivariado

El método MV DFA [7] considera una serie temporal multivariada $\{y_{t,i}\}_{t=1}^N$, $i = 1, 2, \dots, p$, donde p denota el número de variables y N el número de muestras en cada variable. Para una escala s , el perfil de la i -ésima variable, se calcula de la misma forma que el DFA (ec. 3). Posteriormente, se divide el perfil en $N_s = (N/s)$ segmentos no traslapados de longitud s y se repite el procedimiento desde el extremo opuesto. De esta forma, se obtienen $2N_s$ segmentos para cada i -ésima variable y las muestras en el segmento v -ésimo son $[l_v + 1, l_v + s]$, donde $l_v = (v - 1)s$ para $v = 1, 2, \dots, N_s$ y $l_v = N - (v - N_s)s$ para $v = N_s + 1, \dots, 2N_s$. Se calcula la tendencia local ($\tilde{Y}_{\cdot,i}$) de cada segmento mediante un ajuste de mínimos cuadrados y se determina la varianza local de la serie temporal multivariada para el segmento v ($v = 1, 2, \dots, 2N_s$)

$$F^2(v, s) = \frac{1}{s} \sum_{t=1}^s \|(Y_{l_v+t,1}, Y_{l_v+t,2}, \dots, Y_{l_v+t,p}) - (\tilde{Y}_{\cdot,1}, \tilde{Y}_{\cdot,2}, \dots, \tilde{Y}_{\cdot,p})\|^2 \quad (5)$$

donde $\|\cdot\|$ denota la norma Euclidiana. Finalmente, se promedian todas las varianzas locales $F^2(v, s)$ para obtener la función de fluctuación

$$F_{MV DFA}(s) = \left\{ \frac{1}{2N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} [F^2(v, s)] \right\}^{1/2}. \quad (6)$$

Se repite el procedimiento para las escalas $s = 4, \dots, N/4$. El exponente $\alpha_{MV DFA}$ se obtiene mediante la regresión lineal del gráfico $\log[F_{MV DFA}(s)]$ vs $\log(s)$. Si sólo existe correlación a corto plazo o no existe correlación en la señal, entonces el exponente $\alpha_{MV DFA} = 0.5$; si $0.5 < \alpha_{MV DFA} < 1.0$, la autocorrelación a largo plazo es persistente, y si $0 < \alpha_{MV DFA} < 0.5$, la autocorrelación a largo plazo tienen un comportamiento antipersistente. Por otra parte, las señales de entropía y varianza se normalizaron para que todas las señales tuvieran un mismo rango, con el fin de que la amplitud de las señales no afecte los resultados del MV DFA.

2.6 Detección del crossover

Aunque el DFA es considerado un método confiable para el análisis de señales no estacionarias, existen casos en donde el exponente de correlación no siempre es constante ocasionando un crossover (cambio de pendiente). Lo cual sucede debido a un cambio en las propiedades de correlación de la señal a diferentes escalas o por el tipo de tendencia presente en los datos [18]. Por lo tanto, la detección del crossover se realizó siguiendo [19], donde se emplea la regresión lineal segmentada para optimizar las ubicaciones de los crossover, y mediante un análisis de covarianza y un procedimiento de comparación múltiple se determina si las pendientes son significativamente diferentes con un valor de $p < 0.05$.

2.7 Análisis Estadístico

Para establecer las diferencias estadísticas entre los valores de los exponentes α obtenidos de cada grupo, se determinó mediante la prueba de Lilliefors si los datos presentaban una distribución normal. Posteriormente, de acuerdo a los resultados de la prueba anterior, se aplicó la prueba de t -test de dos muestras en busca de diferencias significativas entre los grupos de estudio, considerando un valor de $p < 0.05$ y una corrección de Bonferroni, ajustando el valor a $p < 0.016$.

3 Resultados y Discusión

En la Tabla 1 se muestra la información sobre la macroestructura del sueño, donde se observa que los índices del grupo de NFLE no son significativamente diferentes del grupo de los sanos, lo cual es debido a que en esta patología la macroestructura del sueño no cambia en términos de los porcentajes de las etapas de sueño [20]. Sin embargo, el grupo de PLM presenta una disminución en las horas del sueño y en consecuencia también en las etapas NREM y REM.

Tabla 1: Media y desviación estándar de la duración de las etapas del sueño para cada grupo de estudio. Las diferencias significativas se muestran en negritas para $p < 0.016$

	Horas del sueño	NREM (h)	REM (h)	Despierto (h)
<i>Macroestructura del sueño</i>				
Sanos	8.0 ± 0.7	5.7 ± 0.7	1.9 ± 0.5	0.4 ± 0.5
NFLE	7.8 ± 0.6	5.7 ± 0.5	1.5 ± 0.6	0.7 ± 0.6
PLM	6.8 ± 1.0	4.7 ± 0.8	1.2 ± 0.6	0.8 ± 0.7
<i>Valor de p del t-test</i>				
Sanos vs NFLE	0.490	0.908	0.030	0.228
Sanos vs PLM	0.002	0.004	0.005	0.088
NFLE vs PLM	0.003	0.001	0.340	0.526

Por otra parte, las funciones de fluctuación de las señales univariadas y multivariadas presentan un crossover, es decir, un cambio en el exponente α y por lo tanto, se tienen dos exponentes de escala: α_1 que presenta valores cercanos a 0.50 o de menor autocorrelación y α_2 con valores mayores a 1, como se observa en la Fig. 2.

Los resultados de DFA univariado se muestran en la Fig. 3, donde la señal de entropía de PLM muestra un valor de $\alpha_1 > 0.6$, que es significativamente mayor a los exponentes obtenidos de los grupos de NFLE y sanos, los cuales presentan un $\alpha_1 \approx 0.50$. Además, los exponentes α_2 de las señales de varianza de los grupos NFLE y PLM son menores al exponente obtenido de los sujetos sanos. Por otro lado, en la Fig. 4 se presentan los resultados de las señales multivariadas, y se observa que α_1 de la señal Var/Cod perteneciente al grupo de los sujetos sanos es significativamente mayor al exponente de NFLE y PLM. Además, α_2 de la misma señal es diferente en todos los grupos de estudio, teniendo el

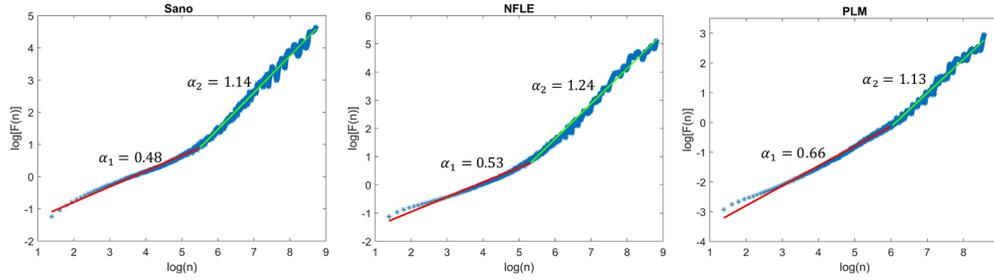


Fig. 2. Función de fluctuación de DFA de la señal de entropía correspondiente a un sujeto de cada grupo de estudio.

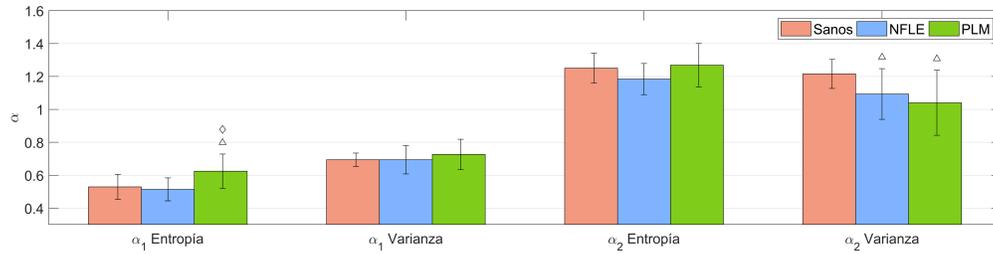


Fig. 3. Exponente α_1 y α_2 de las señales univariadas. Δ indica diferencias significativas vs Sanos, \diamond indica diferencias significativas vs NFLE, con $p < 0.016$.

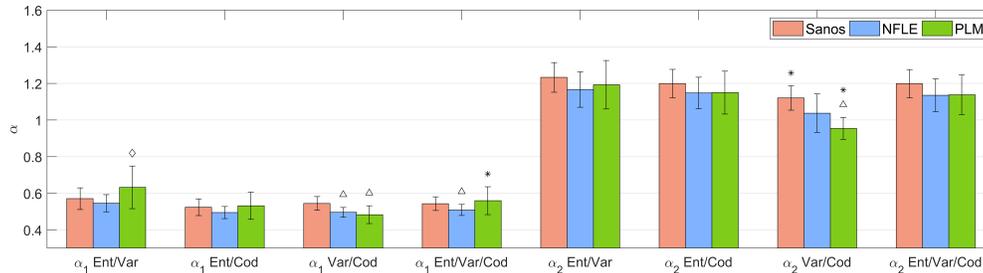


Fig. 4. Exponente α_1 y α_2 de las señales multivariadas. Δ indica diferencias significativas vs Sanos, \diamond indica diferencias significativas vs NFLE, con $p < 0.016$ y * indica diferencias significativas vs NFLE con $p < 0.05$.

valor más alto para los sujetos sanos y disminuyendo para NFLE y PLM. También, se puede observar que NFLE tiene valores significativamente menores de α_1 en las señales Ent/Var y En/Var/Cod con respecto a PLM.

La comparación de los resultados de NFLE contra los sujetos sanos sugieren que debido a la inestabilidad del sueño se producen cambios en el comportamiento de la señal de EEG, lo cual se ve reflejado en α_2 de la señal de varianza y en α_1 de las señales Var/Cod y Ent/Var/Cod. Los eventos que pueden producir estas alteraciones es el aumento del porcentaje de todos los tipos de fase A [20] y un cambio en el comportamiento temporal de la fase A1 con respecto a los sujetos sanos [9]. De forma similar, en PLM el exponente α_2 de la señal de varianza y ambos exponentes de Var/Cod disminuyen, lo cual también sugiere inestabilidad del sueño, debido a que PLM suele estar asociado con la fase A del CAP,

presentando un aumento en el tiempo del CAP y en el porcentaje de las fases A2 y A3 con respecto a los sujetos sanos [21]. Además, con las señales de varianza y Var/Cod se puede observar que el DFA solo detecta cambios en escalas grandes (α_2), sin embargo, al incluir la señal Cod en el MV DFA se observan diferencias en todas las escalas (α_1 y α_2) con respecto a los sanos. También, con α_2 de la señal Var/Cod se observan diferencias entre ambas patologías, esto puede ser debido a la ocurrencia temporal de las fases A3 y al aumento de la fase A1 en NFLE y a la disminución de esta misma fase en PLM [9, 21]. Los resultados de Var/Cod muestran la importancia de incluir información de la microestructura del sueño, proporcionada mediante la señal Cod que contiene la ocurrencia temporal de las fases A. Por otra parte, los cambios de la dinámica del sueño en PLM se observan de forma diferente en la señal de entropía al presentar un aumento en α_1 , lo cual también sucedió de forma similar en [9]. Además, en el MV DFA las señales Ent/Var y Ent/Cod presentan menos cambios de correlación en NFLE y una mayor desviación estándar en PLM, lo cual no permite observar diferencias entre todos los grupos de estudio. Finalmente, se considera que los cambios en α_1 y α_2 pueden ser debido a la inestabilidad del sueño, al presentarse alteraciones en la microestructura por el aumento o disminución de los tipos de fases A y su ocurrencia temporal.

4 Conclusiones

En este trabajo, se analizó el comportamiento del proceso del sueño mediante el DFA y MV DFA de señales obtenidas a partir de características del EEG (varianza y entropía) y la aparición de las fases A en condiciones sanas y patológicas (NFLE y PLM). Los resultados mostraron que las señales tienen dos tipos de comportamiento en diferente rango de escala: α_1 que es aleatorio o de menor persistencia de autocorrelación y α_2 con valores mayores a 1, indicando presencia de autocorrelación a largo plazo. Además, el grupo PLM se diferenció de NFLE y sanos mediante α_1 del análisis de la señal de entropía mediante el DFA. También, el grupo de los sujetos sanos fue diferente estadísticamente de NFLE y PLM en α_2 de la señal de varianza. Finalmente, con el MV DFA se observaron diferencias significativas entre todos los grupos de estudio con el exponente α_2 de la señal Var/Cod. Estos resultados sugieren que existen cambios en la dinámica y estructura del sueño bajo condiciones patológicas, los cuales podrían afectar las funciones de restauración de los sistemas biológicos y la calidad del sueño. Se considera importante mencionar que una de las ventajas de utilizar el DFA es que el método es robusto a señales no estacionarias en comparación con otros índices como la función de correlación, además, con los exponentes de escala se logra distinguir entre patologías lo cual no se observa con el índice del CAP rate [9]. Por otro lado, como limitación de este trabajo se considera que el número de sujetos sanos y enfermos estudiados es pequeño. Además, como trabajo futuro, se propone realizar un análisis considerando el tipo de fases A y sus combinaciones, con el fin de obtener una mejor caracterización de la dinámica del sueño que presenta diferencias bajo distintas condiciones.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para este trabajo.

Agradecimientos

Beca de maestría de R. Delgado-Aranda otorgada por CONACYT con número 938154.

Referencias

- [1] M. Terzano, L. Parrino, A. Sherieri, R. Chervin, S. Chokroverty, and *et al*, "Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep," *Sleep Med*, vol. 2, no. 6, pp. 537–553, 2001.

- [2] T. Penzel, N. Wessel, M. Riedl, J. Kantelhardt, S. Rostig, and *et al.*, “Cardiovascular and respiratory dynamics during normal and pathological sleep,” *Chaos*, vol. 17, no. 1, p. 015116, 2007.
- [3] L. Parrino, G. Milioli, A. Melpignano, and I. Trippi, “The cyclic alternating pattern and the brain-body-coupling during sleep,” *Epileptologie*, vol. 33, no. 1, pp. 150–160, 2016.
- [4] L. Parrino, P. Halasz, C. Tassinari, and M. Terzano, “CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal,” *Sleep Med Rev*, vol. 10, no. 4, pp. 267–285, 2006.
- [5] J. Lee, D. Kim, I. Kim, K. Park, and S. Kim, “Nonlinear-analysis of human sleep EEG using detrended fluctuation analysis,” *Med Eng & Phys*, vol. 26, no. 9, pp. 773–776, 2004.
- [6] C. Peng, S. Buldyrev, S. Havlin, M. Simons, H. Stanley, and *et al.*, “Mosaic organization of DNA nucleotides,” *Phys Rev E*, vol. 49, no. 2, pp. 1685–1689, 1994.
- [7] H. Xiong and P. Shang, “Detrended fluctuation analysis of multivariate time series,” *Commun Nonlinear Sci Numer Simul*, vol. 42, pp. 12–21, 2017.
- [8] A. Rosales-Lagarde, E. Rodriguez-Torres, B. Itzá-Ortiz, P. Miramontes, G. Vázquez-Tagle, and *et al.*, “The color of noise and weak stationarity at the NREM to REM sleep transition in mild cognitive impaired subjects,” *Front Psychol*, vol. 9, p. 1205, 2018.
- [9] M. Mendez, J. Murguía, A. Alba, V. Arce-Guevara, H. González-Aguilar, and *et al.*, “Power-law scaling behavior of A-phase events during sleep: Normal and pathologic conditions,” *Biomed Signal Process Control*, vol. 57, p. 101757, 2020.
- [10] A. Goldberger, L. Amaral, L. Glass, J. Hausdorff, P. Ivanov, and *et al.*, “PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals,” *Circulation*, vol. 101, no. 23, pp. e215–e220, 2000.
- [11] A. Rechtschaffen, “A manual for standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects,” *Brain Inf Serv*, 1968.
- [12] J. Jiang, C. Chao, M. Chiu, R. Lee, C. Tseng, and *et al.*, “An automatic analysis method for detecting and eliminating ECG artifacts in EEG,” *Comput Biol Med*, vol. 37, no. 11, pp. 1660–1671, 2007.
- [13] P. Kumar, R. Arumuganathan, K. Sivakumar, and C. Vimal, “Removal of artifacts from EEG signals using adaptive filter through wavelet transform,” in *9th ICSP*, pp. 2138–2141, IEEE, 2008.
- [14] R. Huang, F. Heng, B. Hu, H. Peng, Q. Zhao, and *et al.*, “Artifacts reduction method in EEG signals with wavelet transform and adaptive filter,” in *BIH*, pp. 122–131, Springer, 2014.
- [15] N. Kannathal, M. L. Choo, U. R. Acharya, and P. Sadasivan, “Entropies for detection of epilepsy in EEG,” *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 80, no. 3, pp. 187–194, 2005.
- [16] A. Sharmila, S. Aman Raj, P. Shashank, and P. Mahalakshmi, “Epileptic seizure detection using DWT-based approximate entropy, shannon entropy and support vector machine: a case study,” *J Med Eng Technol*, vol. 42, no. 1, pp. 1–8, 2018.
- [17] V. Arce-Guevara, M. Mendez, J. Murguía, A. Alba, H. González-Aguilar, and *et al.*, “Scaling analysis of the A-phase dynamics during sleep,” *Fractals*, 2020.
- [18] K. Hu, P. Ivanov, Z. Chen, P. Carpena, and H. Stanley, “Effect of trends on detrended fluctuation analysis,” *Phys Rev E*, vol. 64, no. 1, p. 011114, 2001.
- [19] A. Habib, J. Sorensen, J. Bloomfield, K. Muchan, A. Newell, and *et al.*, “Temporal scaling phenomena in groundwater-floodplain systems using robust detrended fluctuation analysis,” *J Hydrol*, vol. 549, pp. 715–730, 2017.
- [20] M. Zucconi and L. Ferini-Strambi, “NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy,” *Clin Neurophysiol*, vol. 111, pp. S129–S135, 2000.
- [21] L. Parrino, R. Ferri, O. Bruni, and M. Terzano, “Cyclic alternating pattern (CAP): the marker of sleep instability,” *Sleep Med Rev*, vol. 16, no. 1, pp. 27–45, 2012.