

Työterveyttä edistävän väsymys- ja anestesiaamonitorin kehittäminen

~loppuraportti hankkeelle 110430~

Aino Tietäväinen
Helsingin yliopisto
Fysiikan laitos
Elektroniikan tutkimuslaboratorio

3. Tiivistelmä

Väsymys aiheuttaa onnettomuuksia teillä ja työpaikoilla [1-5]. Vaikka väsymystä voidaan vaarallisuudessaan verrata alkoholin vaikutukseen, sille ei ole vastaavanlaista helppoa, nopeaa ja käytännöllistä väsymystesteriä kuten alkometri on veren alkoholipitoisuudelle. Koska ihmisen tasapaino heikkenee väsymyksen funktiona [6-9], tasapainoa mittaava posturografiaa voidaan hyödyntää väsymystesterinä.

Pienten toimenpiteiden (esim. endoskopia, kolonoskopia) jälkeen potilaat pääsevät kotiin jo esimerkiksi puolen tunnin päästä operaatiosta. Käytetyt rauhoittavat –tai nukutusaineet heikentävät potilaiden tasapainoa [10], mikä lisää heidän kaatumisvaaraa. Koska toipuminen lääkeaineista on yksilöllistä, heidän tasapainonsa tilaa, sekä turvallista kotiinpääsyä, on vaikeaa arvioida. Potilaiden lisäksi sairaanhoitohenkilökunta saattaa altistua kaasumaisille nukutusaineille, joita käytetään yleisesti esimerkiksi lasten kohdalla [11]. Sekä väsymystä että lääkeaineista johtuvaa tasapainon heikkenemistä voidaan mitata posturografian avulla.

Posturografiassa henkilö seisoo voimalevyn päällä minuutin ajan liikkumatta, jona aikana hänen painekeskusteensa horisontaalinen liike mitataan. Tästä tasapainokäyrästä lasketaan huojuntasuureita, joilla arvioidaan henkilön väsymystä tai lääkeaineiden vaikutusta. Oikean huojuntasuureen valinnalla on suuri merkitys tulosten kannalta. *Vuoden 2011 aikana sovelsimme epälineaarisia huojuntasuureita tai algoritmeja, joista tasapainokäyrän säännöllisyyttä tai ennustettavuutta kuvaava entropiamitta, 'fuzzy sample entropy' (FSE) [12], on osoittautunut toistaiseksi parhaaksi sekä anestesia-aineiden että väsymyksen erottamisessa.* Olemme myös kokeilleet ennustamista tasapainosignaalia ARMA (autoregressive moving average model)- ja neuroverkoilla ja saaneet yhtä hyviä tuloksia kuin FSE:n avulla.

Mittauksissamme on käytetty *Nintendo Wii Fit tasapainolevyä*, joka on edullinen, kannettava ja helppokäyttöinen mittalaite. Pystymme erottamaan potilaat ennen ja jälkeen rauhoittavien aineiden annostelun ($p < 0.0001$) sekä *pystymme erottamaan virkeät ja väsyneet potilaat ($p < 0.001$) 12/15 tapauksista Wii mittauksilla käyttämällä FSE-algoritmia.*

2. Lyhenteet

Käytämme seuraavia lyhenteitä:

FSE, fuzzy sample entropy

C_1 , complexity index

ARMA, Autoregressive moving average

t_{step} , aikavakio, aikasarjaennuste tehdään t_{step} sekuntia tulevaisuuteen

SSS, Stanford sleepiness scale

ROC, receiver operating characteristic

AUC, area under ROC curve

EMD, empirical mode decomposition

3. Tavoitteet

Tavoitteenamme on kehittää väsymystesteristä entistä luotettavampi, tehokkaampi ja helpommin käytettävä. Toukokuussa 2010 meihin otti yhteyttä Professori Jeff Mandelilta (MD, MS) Pennsylvanian yliopistosta, USAsta (*hän oli nähnyt projektimme TSR:n nettisivulta*). Hän oli kiinnostunut anestesiapotilaiden mittauksesta Nintendo Wii Fit tasapainolevyllä, jota olimme käyttäneet aiemmin väsymysmittauksissamme. Yhteydenotosta lähti käyntiin yhteistyö, joka suuntasi väsymystesteriä laajemmalle: väsymystesterin rinnalla kehittelemme samoilla metelmillä myös anestesiateriä. Tämä yhteistyö on ollut tuottoisaa, sillä se on taannut meille *suuret koehenkilömäärät ja lisännyt signaalinkäsittelyn osaamista*. Tämä yhteistyö on hyödyttänyt konkreettisesti myös väsymystesteriä; väsymyskäsikirjoituksessamme (liite 4) käytetään analyysimenetelmiä (FSE), jotka on kehitetty anestesiapotilaiden dataa analysoimalla. Lisäksi tästä yhteistyöstä on kiteytynyt *ajatus käyttää anestesiapotilaita hyvin pitkään valvoneiden henkilöiden mallina*.

4. Tehtävät ja menetelmät

4.1. Mittaukset

Vuonna 2011 keskityimme suurimmaksi osaksi *analysoimaan vuosien 2009 ja 2010 väsymys- ja anestesiमितtauksia*.

Näiden mittausten lisäksi mittasimme sekä Midazolam että Propofol potilaiden tasapainoa sekä ennen endoskopiaa että kahdesti endoskopian jälkeen, ensin heti kun potilaat pystyvät seisomaan ja sitten juuri ennen kuin potilaat kotiutuvat. Näissä mittauksissa potilaat seisovat Wii levyn päällä 90 sekuntia silmät auki. Näiden mittausten tarkoituksena oli nähdä potilaiden tasapainon elpymisen lähelle lähtötasoa. Potilaita mitattiin yhteensä N=78 (liite 6).

4.2. Analyysimenetelmät

Vuoden 2011 tehokkain menetelmä on entropiamitta 'fuzzy sample entropy' (FSE). Olemme soveltaneet analyysimenetelmää sekä anestesia- että väsymystesterin tuloksiin. Olemme myös testanneet huojujuntasignaalien ennustettavuutta ARMA(5,5)-mallilla ja neuroverkolla.

4.2.1. Midazolam-potilaiden analyysi (liite 2)

Fuzzy Sample Entropy: Testasimme seuraavat algoritmit: 'fuzzy sample entropy' (FSE) [12], joka mittaa signaalin ennustettavuutta tai säännöllisyyttä, 'detrended fluctuation analysis' (DFA) [13, 14], joka mittaa signaalin korrelaatio-ominaisuuksia, 'correlation dimension' (D_2) [15, 16], joka arvioi signaalin dimensionaalisuutta sekä 'largest Lyapunov exponent' (λ_{max}) [17], joka arvioi signaalin kaaottisuutta. Liite 2 (Anestesiakäsikirjoitus I) selittää huojujuntasuureet tarkemmin.

Arvioimme algoritmien kykyä erottaa potilaat ennen ja jälkeen endoskopian ROC-käyrillä (receiver operating characteristic) ja tarkemmin ottaen käyrän alle jääneellä pinta-alalla (AUC) [18]. AUC=1 tarkoittaa täydellistä erotuskykyä ja AUC=0.5 satunnaista tulosta.

Lisäksi laskimme p-arvon ei-parametrisellä tilastollisella testillä (Friedman's test + post hoc Wilcoxon signed rank test) [19].

Näiden huojuntasuureiden lisäksi testasimme erilaisia tasapainosignaalien filtteriointimenetelmiä. Signaalien suodatus on olennainen osa menetelmää. Päädyimme käyttämään epälineaarista EMD (empirical mode decomposition) filtteriä [20], jossa signaali hajotetaan useampaan sille ominaiseen moodiin, jonka jälleen signaali kootaan uudelleen näistä moodeista jättäen pois pienimpiä moodeja (korkeataajuiset komponentit) ja suurimpia moodeja (matalataajuiset komponentit).

Aikasarjaennusteet: Tutkimme myös Midazolam-potilaiden tasapainosignaalien ennustettavuutta. Käytimme sekä ARMA(5,5) (ARMA-mallin aste valittiin käyttäen Akaike Information Criterion –menetelmää) että neuroverkkoa (feed-forward, backpropagating time delay neural network) aikasarjaennustamiseen. Ennustimme jokaisen huojuntasignaalin piste pisteeltä 1-30 pistettä ($t_{step}=0.02s...0.5s$) eteenpäin sekä ARMA(5,5)-mallia, että neuroverkkoja hyväksi käyttäen. Huojuntasuureena käytimme neljää eri suuretta: keskimääräinen ennustevirhe (meanPE, PE='prediction error'), ennusteen neliöllinen keskiarvo (RMSPE), ennustevirheen 30% typistetty keskiarvo (30% trimmed mean PE), maksimi ennustevirhe (MaxPE). Ennustevirhe (PE) on alkuperäisen tasapainosignaalin ja ennustetun tasapainosignaalin erotus.

4.2.2. Propofol-potilaiden analyysi (liite 3)

Käytimme Propofol-potilaiden analyysiin FSE-algoritmiä, joka valittiin sopivimmaksi Midazolam-potilaille. Propofol-potilaiden tilastollinen analyysi on sama kuin kohdassa 4.2.1. Tutkimus on tarkemmin raportoitu liitteessä 3.

4.2.3. Anestesiapotilaiden tasapainon elpyminen (liite 6)

Olemme analysoineet potilaat samoilla menetelmillä kuin kohdassa 4.2.2.

4.2.4. Väsymyskoehenkilöiden analyysi (liite 4)

Fuzzy Sample entropy: Käytimme myöskin väsymyspotilaiden mittaukseen FSE algoritmiä. Tarkalleen ottaen käytimme FSE:n johdannaista, C_1 :ta (complexity index). C_1 on tarkemmin selitetty liitteessä 4 [12]. Vertasimme koehenkilöiden mitattuja referenssikäyriä (25 tasapainomittausta tunnin välein) sekä heidän omaan arvioon väsymyksestä (SSS-tulokset) että väsymysmalliin (three-process model of alertness-sleepiness) Pearsonin korrelaation avulla. Laskimme p-arvon virkeille (mittaus 15:30, 7.5 h hereillä) ja väsyneille (mittaus 6:30, 22.5 h hereillä) koehenkilöille Wilcoxonin testin avulla [19]. Tutkimus on tarkemmin raportoitu liitteessä 4.

Aikasarjaennusteet: Käytimme ARMA(5,5)-mallia tasapainosignaalien mallintamiseen, kuten kohdassa 4.2.1 on selitetty. Huojuntasuurena käytimme vain 30%TrimmeanPE, sillä se osoittautui parhaaksi Midazolam-potilaiden kanssa.

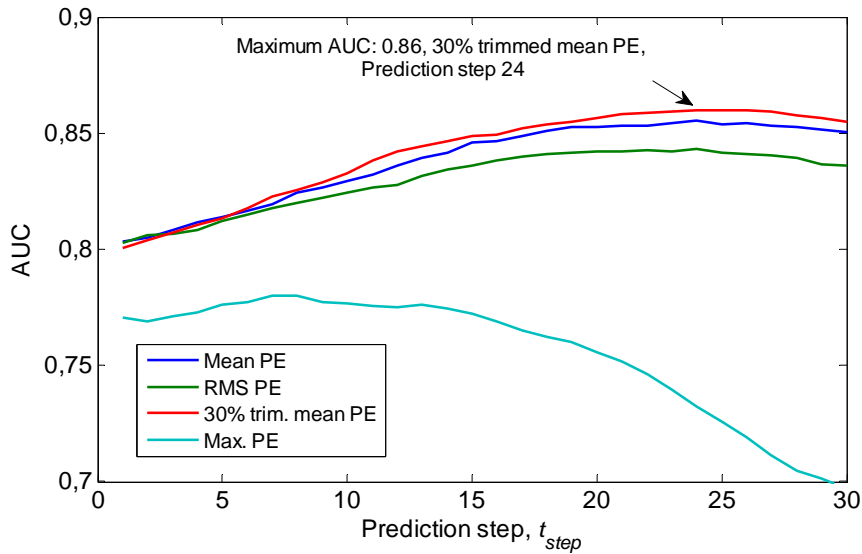
5. Vuoden 2011 tulokset ja johtopäätökset

5.1. Midozalampotilaiden tulokset (liite 2)

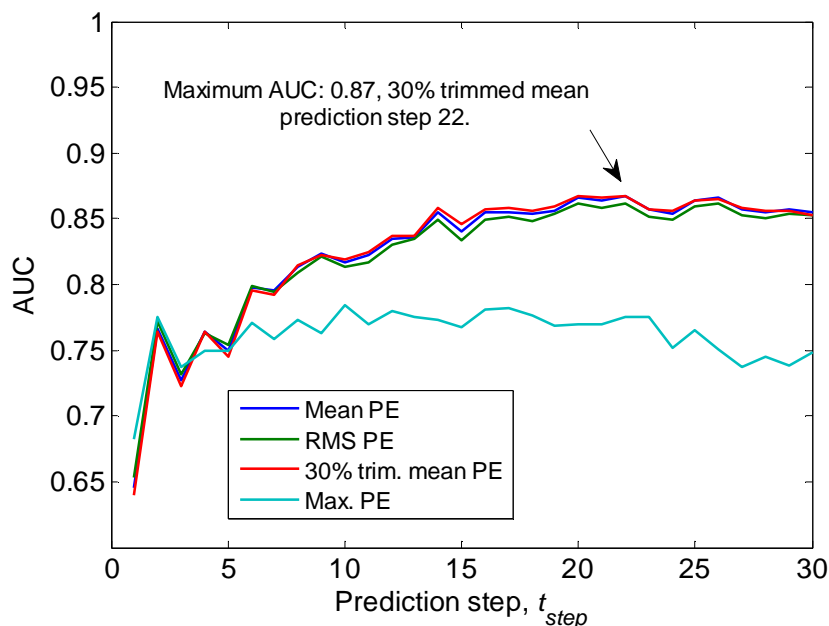
Fuzzy Sample Entropy: FSE erotti Midazolam-potilaat ennen sedaatiota vrs. sedaation jälkeen suurimmalla AUC:lla (AUC=0.85, $p<0.0001$). Sama algoritmi oli robustein: AUCn arvo muuttui vähiten, kun algoritmin parametrien arvoja muutettiin. Myös tavanomaiset huojuntasuureet (huojunta-amplitudi ja keskimääräinen taajuus) erottivat ennen ja jälkeen tapaukset.

Aikasarjaennusteet: Huojuntasignaalien ennustettavuus paranee (ennustevirhe, PE pienenee) anestesia-aineiden (midazolam) vaikutuksesta. Tämä tukee FSE:n tapauksessa nähtyä havaintoa: huojunnasta tulee säännöllisempää lääkeaineiden vaikutuksesta. ARMA(5,5)-malli ja neuroverkko pystyvät erottamaan potilaat ennen ja jälkeen anestesian yhtä hyvin kuin FSE, kun ennuste tehdään 24 pisteen ($t_{step}=0.4s$) päähän tulevaisuuteen: $AUC_{ARMA}=0.86$ ja $AUC_{NN}=0.87$.

Kuvaajat 1 ja 2 osoittavat kummankin menetelmän AUC-arvot aikavakion t_{step} funktiona. Nämä tulokset tarkoittavat, että aikasarjaennustamista kannattaa vielä tutkia uusien huojuntasuureiden lähteenä.



Kuva 1. Tasapainosignaalin ennustevirheet, kun menetelmänä on ARMA(5,5)-malli. Anestesiaterin erotuskyky (AUC) aikavakion t_{step} funktiona. Aikavakiolla $t_{step}=24$ datapistettä (=0.4s) saadaan paras erotuskyky (AUC=0.86) tasapainosignaaleille ennen ja jälkeen anestesian. Tällöin käytetty huojuntasuure on ennustevirheen 30% typistetty keskiarvo.



Kuva 2. Tasapainosignaalin ennustevirheet, kun menetelmänä on neurooverkko. Anestesiaterin erotuskyky (AUC) aikavakion t_{step} funktiona. Aikavakiolla $t_{step}=22$ datapistettä (=0.37s) saadaan paras erotuskyky (AUC=0.87) tasapainosignaaleille ennen ja jälkeen anestesian. Tällöin käytetty huojuntasuure on ennustevirheen 30% typistetty keskiarvo.

5.2. Propofol-potilaiden tulokset (liite 3)

Sekä Propofol- että Midazolam-potilaiden tasapaino heikkeni anestesian jälkeen tilastollisesti merkittävästi ($p < 0.001$), mutta *testerin erottelukyky on riittävä vain Midazolamin kanssa* ($AUC_{Propofol} = 0.58$). FSE pieni endoskopian jälkeen 90%:lla Midazolam-potilaista ja 65%:lla

Propofol-potilaista. Tulos oli odotettavissa, sillä Midazolam poistuu hitaammin potilaiden elimistöstä kuin Propofol. Lisäksi juuri ennen kuin potilaat kotiutuvat, Propofol-potilaat ovat kokemuksen mukaan vähemmän tokkuraisia lääkaineesta. Tulokset tarkoittavat, että menetelmämme soveltuu testaamaan Midazolam-potilaiden tasapainoa, mutta ei Propofol-potilaiden tasapainoa. Ne tarkoittavat myös, että mikäli potilaiden halutaan kotiutuvan toimenpiteen jälkeen mahdollisimman nopeasti, tasapainon kannalta Propofol olisi suotavampi lääke käytettäväksi operaatioissa.

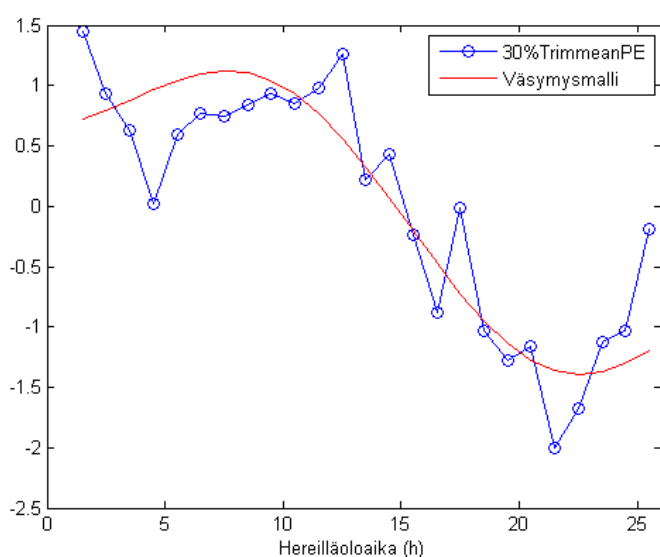
5.3. Anestesiapotilaiden tasapainon elpyminen (liite 6)

Näemme eron potilaiden tasapainossa ennen ja jälkeen anestesian, kun potilaat kykenevät seisomaan. Lisäksi tasapaino on parempi juuri ennen kotiinpääsyä verrattuna tilanteeseen, kun potilaat kykenevät seisomaan, mutta huonompi verrattuna tilanteeseen ennen anestesiaa. Tulokset viittaisivat siihen, että menetelmämme on tarpeeksi herkkä näkemään sekä tasapainon huononemisen, että sen elpymisen anestesian jälkeen.

5.4. Väsymyskoehenkilöiden tulokset (liite 4)

Fuzzy Sample Entropy: Virkeillä koehenkilöillä keskimääräinen C_1 oli 8.9 ± 1.3 (mittaus 15:30, 7.5 h hereillä) ja väsyneillä 7.9 ± 1.4 (mittaus 6:30, 22.5 h hereillä) ($p < 0.001$). Keskimääräinen C_1 seurasi väsymysmallia (three-process model of sleepiness-alertness): Pearson korrelaatio oli $\rho = 0.94$. 12/15 koehenkilöistä tasapaino muuttui 24 h aikana merkittävästi ($p < 0.05$). Tulokset merkitsevät, että *menetelmämme on tarpeeksi herkkä havaitsemaan väsymyksen tuomat muutokset tasapainoon 12/15 koehenkilöistä.*

Aikasarjaennusteet: Huojuntasignaalien ennustettavuus paranee (ennustevirhe, PE pienenee) väsymyksen vaikutuksesta. Väsymyksen merkit oli helpointa erottaa ennustettaessa 0.08 s päähän tulevaisuuteen ($t_{step} = 0.08s$). Virkeillä koehenkilöillä keskimääräinen 30% TrimmeanPE oli 0.080 ± 0.019 (mittaus 15:30, 7.5 h hereillä) ja väsyneillä 0.064 ± 0.019 (mittaus 6:30, 22.5 h hereillä) ($p = 0.0012$). Keskimääräinen 30% TrimmeanPE seurasi väsymysmallia (three-process model of sleepiness-alertness): Pearson korrelaatio oli $\rho = 0.89$. 14/15 koehenkilöistä tasapaino muuttui 24 h aikana merkittävästi ($p < 0.05$). Aikasarjaennustetta käytettäessä osa tuloksista siis parani ARMA(5,5)-mallin avulla ja osa huononi verrattuna FSE-algoritmillä saatuihin tuloksiin (edellinen kappale). Huomioitavaa on kuitenkin, että aikasarjaennusteesta otettiin huomioon vain AP-suuntainen (anterior-posterior) huojunta kun taas FSE-analysissä otettiin huomioon sekä AP- että ML-suuntainen (mediolateral) huojunta. ARMA-mallia sekä muita ennustusmalleja kannattaa siis tutkia edelleen. Kuvassa 3 on 30% TrimmeanPE (15 koehenkilön keskimääräinen arvo) hereilläoloajan funktiona.



Kuva 3. 30% TrimmeanPE (15 koehenkilön keskimääräinen arvo) hereilläoloajan funktiona. Pearsonin korrelaatio $\rho = 0.89$.

6. Tiedotus ja muu hyödyntäminen 2011

6.1. Lisensiaatinkirja

Lisensiaatin kirja on alustavasti hyväksytty, se hyväksytään virallisesti kun viimeiset jatko-opintokurssit on suoritettu (helmikuu 2012). Lisensiaatinkirja on liitteessä 1.

6.2. Konferenssit

Esitimme tammikuussa anestesiakonferenssissa (Society for technology in anesthesia 2011 annual meeting, 12-15.1.2011, Las Vegas) posterin (liite 5). Tästä esityksestä julkaistiin myös tiivistelmä (liite 5). Esitimme toukokuussa toisessa anestesiakokouksessa (The 6th Annual Pennsylvania Anesthesiology Resident Research Conference, PARRC) myös posterin, josta posterin Tri. Drew Dziewit voitti posterisarjan toisen palkinnon (liite 6).

6.3. Vertaisarvioidut lehtijulkaisut

Lähetimme 2011 kaksi anestesiakäsikirjoitusta ja yhden väsymyskäsikirjoituksen vertaisarvioituihin lehtiin. Anestesiakäsikirjoitus I (Medical Engineering and Physics) on toisella kommentointikierroksella (pienempiä korjauksia). Tarkastajan (reviewer) sanoin: ”*The manuscript is greatly improved and we maintain a high level of excitement regarding this work*”. Anestesiakäsikirjoitus II lähetetään toiseen lehteen, kun anestesiakäsikirjoitus I on julkaistu (I:ssä viitataan II:seen). Väsymyskäsikirjoitus on ollut Gait and Posture-lehden arvioitavana jo puoli vuotta. Käsikirjoitukset löytyvät liitteistä 2-4.

6.4. Lehtiartikkelit (media, liite 7)

Työmme on huomioitu ainakin seuraavissa medioissa vuonna 2011: Tri. Jeff Mandel oli haastateltavana USA:laiseen Anesthesiology News –lehteen. 21.4.2011-1.5.2011 Pro uutiset, mediauutiset, Etelä-Saimaa, Kymen Sanomat, Kouvolan Sanomat ja Helsingin Sanomat kirjoittivat uutisen Wii Fit-levyn käytöstä väsymyksen mittaamisessa.

7. Hankkeen toteuttamiseen osallistuneet henkilöt

Hankkeen toteuttamiseen osallistuneet henkilöt vuonna 2011:

1. Prof. Edward Häggström, Elektroniikan tutkimuslaboratorio (Etna), Fysiikan laitos, instrumentointi ja mittaus, väsymystesterin ohjaustyö
2. Prof. Jeff Mandel, MD, MS, University of Pennsylvania School of Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care, anestesiaterin ohjaus.
3. Dr. Drew Dziewit, University of Pennsylvania School of Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care, anestesiapotilaiden mittaus.
4. FM. Aino Tietäväinen, Etna, Fysiikan laitos, Midazolam-potilaiden mittaus, signaalinkäsittely.
5. LuK Anders Korsbäck, Etna, Fysiikan laitos, analyysin kehittäminen.
6. Antti Meriläinen, Etna, Fysiikan laitos, instrumentointi.

8. Yhteenveto

Tätä tutkimusta on TSR:n projektiapuraha auttanut hyvin merkittävä tavalla. Olemme kehittäneet testerin tehokkuutta uusilla huojuntasuureilla ja testanneet myös aikasarjaennusteiden mahdollisuuksia toimia huojuntasuureina. Suoritimme kolmannen anestesiämittauksen (N=78) yhteistyössä Pennsylvanian yliopiston kanssa. Olemme tuoneet testerä askeleen verran lähemmäs käyttöönottoa. Olemme lähettäneet kolme käsikirjoitusta vertaisarvioituihin lehtiin (liitteet 2-4).

Olemme tuoneet edelleen väsymystesteriä esille mediassa (liite 7) sekä esitelleet kiinnostusta herättäneitä anestesiaterin tuloksia kahdessa kansainvälisessä konferenssissa (liitteet 5-6).

Toivomme, että toimmemme ja saavutuksemme rahoituskauden 2011 aikana täyttävät TSR:n toiveet, päämäärän ja tehtävän.

9. Liitteet

1. Lisensiaatinkirja
2. Midozalamartikkelin käsikirjoitus (anestesiakäsikirjoitus I)
3. Midazolam+Propofol –artikkelin käsikirjoitus (anestesiakäsikirjoitus II)
4. Väsymysartikkelin käsikirjoitus (väsymyskäsikirjoitus)
5. Posterit ja konferenssijulkaisu (Las Vegas Tammikuu 2011)
6. Konferenssijulkaisu (Philadelphia, Toukokuu 2011)
7. -Anesthesiology News –artikkeli 4.2011
-Pro News 25.10.2011
-Mediauutiset 21.4.2011
-Etelä-Saimaa, Kymen Sanomat, Kouvolan Sanomat 1.5.2011
-Helsingin sanomat 26.4.2011

10. Viitteet

- [1] D. Dawson and K. Reid, "Fatigue, alcohol and performance impairment," *Nature*, vol. 388, pp. 235-237, 1997.
- [2] "Consensus statement: Fatigue and accidents in transport operations," *J. Sleep Res.*, vol. 9, p. 395, 2000.
- [3] J. Connor, R. Norton, S. Ameratunga, E. Robinson, I. Civil, J. Bailey, and R. Jackson, "Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study," *BMJ*, vol. 324, pp. 1125-1129, 2002.
- [4] R. Eberhart, X. Hu, and B. Foresman, "Dangers of sleepiness and inattention while driving," *JAOA*, vol. 100, pp. 9-14, 2000.
- [5] J. Lyznicki, T. Doege, R. Davis, and M. Williams, "Sleepiness, Driving, and Motor Vehicle Crashes [Council Report]," *JAMA*, vol. 279, pp. 1908-1913, 1998.
- [6] N. Avni, I. Avni, E. Barenboim, B. Azaria, D. Zadok, R. Kohen-Raz, and Y. Morad, "Brief posturographic test as an indicator of fatigue," *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 60, pp. 340-346, 2006.
- [7] M. Patel, S. Gomez, S. Berg, P. Almladh, J. Lindblad, H. Petersen, M. Magnusson, R. Johansson, and P. Fransson, "Effects of 24-h and 36-h sleep deprivation on human postural control and adaptation," *Exp Brain Res*, vol. 185, pp. 165-173, 2008.
- [8] P. Gribble and J. Hertel, "Changes in postural control during a 48-hr. sleep deprivation period," *Percept Mot Skills*, vol. 99, pp. 1035-1045, 2004.
- [9] T. Nakano, K. Araki, A. Michimori, H. Inbe, H. Hagiwara, and E. Koyama, "Nineteen-hour variation of postural sway, alertness and rectal temperature during sleep deprivation," *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 55, pp. 277-278, 2001.
- [10] T. Fujisawa, S. Takuma, H. Koseki, K. Kimura, and K. Fukushima, "Assessment of the recovery of dynamic balance after intravenous sedation with midazolam," *J Anesth*, vol. 19, pp. 26-30, 2005.
- [11] McGregor and G. D., "Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases," *Mayo Clin Proc*, vol. 75, pp. 273-7, 2000.
- [12] G. Xiong, L. Zhang, H. Liu, H. Zou, and W. Guo, "A comparative study on ApEn, SampEn and their fuzzy counterparts in a multiscale framework for feature extraction," *Journal of Zhejiang University -Science A*, vol. 11, pp. 270-279, 2010.
- [13] D. Delignieres, S. Ramdani, L. Lemoine, K. Torre, M. Fortes, and G. Ninot, "Fractal analyses for 'short' time series: A re-assessment of classical methods," *Journal of Mathematical Psychology*, vol. 50, pp. 525-544, 2006.
- [14] C.-K. Peng, S. V. Buldyrev, S. Havlin, M. Simons, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, "Mosaic organization of DNA nucleotides," *Physical Review E*, vol. 49, pp. 1685-1689, 1994.
- [15] P. Grassberger and I. Procaccia, "Characterization of Strange Attractors," *Physical Review Letters*, vol. 50, pp. 346-349, 1983.
- [16] M. Roerdink, M. De Haart, A. Daffertshofer, S. F. Donker, A. C. H. Geurts, and P. J. Beek, "Dynamical structure of center-of-pressure trajectories in patients recovering from stroke," *Experimental Brain Research*, vol. 174, pp. 256-269, 2006.
- [17] M. T. Rosenstein, J. J. Collins, and C. J. De Luca, "A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets," *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 65, pp. 117-134, 1993.
- [18] T. A. Lasko, J. G. Bhagwat, K. H. Zou, and L. Ohno-Machado, "The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics," *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 38, pp. 404-415, 2005.
- [19] N. Crichton, "Information point: Wilcoxon signed rank test," *Journal of Clinical Nursing*, vol. 9, p. 584, 2000.
- [20] R. T. Rato, M. D. Ortigueira, and A. G. Batista, "On the HHT, its problems, and some solutions," *Mechanical Systems and Signal Processing*, vol. 22, pp. 1374-1394, 2008.