

Clasificación de la Enfermedad de Parkinson Utilizando Señales Cardiovasculares

B. G. Muñoz-Mata^{1*}, G. Dorantes-Méndez¹, J. S. Murguía-Ibarra¹, I. Rodríguez-Leyva²

¹ Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P., México

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P., México

*brendanzmt@gmail.com

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo identificar la presencia de la enfermedad de Parkinson (EP) utilizando señales cardiovasculares las cuales provienen de una base de datos que contiene los registros de electrocardiograma (ECG) y fotopleletismografía (PPG) de 12 sujetos control y 12 pacientes con EP correspondientes a un protocolo experimental que incluye maniobras respiratorias y de cambio de postura. Índices convencionales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), además de índices de análisis geométricos y no lineales fueron calculados para ser utilizados como entrada en el clasificador denominado como máquina de soporte vectorial (SVM), donde se empleó eliminación recursiva de características (RFE) para retener las más importantes. Adicionalmente, las series de intervalos RR (diferencia en tiempo entre las ondas R adyacentes de la señal de ECG) se utilizaron como secuencias de entrada en una red neuronal basada en LSTM bidireccional (BLSTM). Los resultados ilustran que con las características de VFC seleccionadas se obtiene un porcentaje de exactitud en el conjunto de prueba del 100 % utilizando SVM en todas las maniobras. Además, el mayor porcentaje de exactitud en los datos de prueba usando BLSTM es del 75 % correspondiente a la maniobra de respiración controlada

Palabras clave— LSTM bidireccional, máquina de soporte vectorial, Parkinson, variabilidad de la frecuencia cardíaca.

1 Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un padecimiento neurodegenerativo progresivo que se presenta debido a la pérdida de neuronas encargadas de producir dopamina, lo que produce patrones anormales de activación nerviosa dentro del cerebro causando alteraciones del movimiento. Las manifestaciones motoras incluyen temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural, y son la base del diagnóstico clínico de la EP, el cual debe ser realizado por un experto en trastornos del movimiento [1]. La EP también involucra la formación de depósitos anormales de proteína α -sinucleína. Estos depósitos conocidos como cuerpos de Lewy se desarrollan en las regiones cerebrales involucradas en la cognición, el ánimo y el movimiento. La aparición de dichos cuerpos en general causa manifestaciones no motoras como: disfunción olfativa, desbalance cognitivo, trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño, disfunción autonómica, dolor y fatiga. Muchas de de las manifestaciones no motoras están presentes en etapas tempranas de la EP e incluso pueden preceder por décadas al inicio de los síntomas motores, por lo cual, su diagnóstico puede predecir el futuro desarrollo de la EP [1].

La identificación de la presencia de la EP se puede realizar a través de las herramientas que la inteligencia artificial aporta a los expertos clínicos [2]. Los estudios que se enfocan en el diagnóstico de la EP generalmente analizan registros de movimiento o de audio (voz) [3, 4], considerando que estas señales son alteradas cuando la enfermedad ya se encuentra en una etapa

avanzada. Entre los algoritmos que se han utilizado para clasificar estos registros se encuentran las máquinas de soporte vectorial (SVMs, *Support Vector Machines*) [5], redes neuronales [2], redes neuronales probabilísticas, vecinos más cercanos y máquinas de aprendizaje extremo [3]. Por otra parte, existen pocos estudios que utilizan señales cardiovasculares con el objetivo de identificar la presencia de la EP [6, 7]. Estudios previos han demostrado que en pacientes con EP, las manifestaciones no motoras típicas como alteraciones en el sistema nervioso autónomo (SNA) incluyen cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) [8]. Estos estudios emplean señales cardiovasculares no invasivas, lo que representa una gran ventaja debido a su accesibilidad a nivel clínico. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo consiste en identificar la presencia de la EP a partir del empleo de señales cardiovasculares provenientes de una base de datos, considerando un algoritmo que requiere un proceso de extracción de características (SVM) en el cual es posible utilizar índices de la VFC como entrada, así como también, un método de aprendizaje automático, como la red neuronal recurrente LSTM bidireccional (BLSTM, *Bidirectional Long-Short Term Memory*).

2 Metodología

2.1 Base de datos

Se emplea una base de datos adquirida en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Dicha base de datos contiene las señales de electrocardiograma (ECG) y fotopletismografía (PPG, por sus siglas en inglés) de 12 pacientes con EP de 67.5 ± 10.05 años con un tiempo de diagnóstico de 5.48 ± 5.37 años y las señales de 12 sujetos control aparentemente sanos y sin EP de 50.18 ± 5.68 años, considerando como criterio de exclusión a personas con enfermedades cardíacas o crónicas. Las señales fueron adquiridas con el hardware BIOPAC MP150[®] a una frecuencia de muestreo de 500 Hz. El protocolo clínico realizado por cada sujeto de estudio comprende cuatro maniobras que generan cambios en el SNA. Las etapas del protocolo tienen una duración de 5 minutos y se realizaron en el siguiente orden: control (CTRL, reposo en posición supina), cambio de postura activo (PCP), respiración controlada (RC) a 6 respiraciones por minuto (rpm) y reposo (HIPERrep) posterior a un minuto de hiperventilación (35 rpm). Antes de realizar la secuencia del protocolo cada uno de los participantes firmó una carta de consentimiento informado.

2.2 Clasificación

El objetivo de los algoritmos empleados en este trabajo consiste en clasificar a cada sujeto en cada maniobra del protocolo, en una de las dos categorías: sujeto con Parkinson (SP) o adulto aparentemente sano (AS). Dada la cantidad limitada de sujetos con los que se cuenta en la base de datos se eligieron los algoritmos de SVM y la red BLSTM para realizar la clasificación, considerando que el clasificador SVM aporta buenos resultados al trabajar con bases de datos pequeñas y que la red BLSTM tiene la capacidad de aprender relaciones ocultas en las series de tiempo. Además, con el desarrollo del aprendizaje profundo en los últimos años, diversos estudios han demostrado la efectividad de aplicar redes recurrentes para capturar patrones implícitos en las series de tiempo de señales cardiorrespiratorias [9].

La clasificación consiste en dos etapas: entrenamiento y prueba. Para realizar el entrenamiento del algoritmo se considera el 80 % de los datos y se utiliza el 20 % restante como conjunto de prueba. Para evaluar el desempeño de los clasificadores en el conjunto de prueba se utilizan las siguientes medidas de evaluación, calculadas a partir del número de verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN) de la matriz de confu-

sión: Exactitud = $(VP + VN)/(VP + VN + FP + FN) * 100$, Sensibilidad = $(VP)/(VP + FN) * 100$, Especificidad = $(VN)/(VN + FP) * 100$, donde sensibilidad corresponde a la proporción de SP clasificados correctamente y especificidad corresponde a la proporción de AS clasificados correctamente. Las señales de ECG y PPG se utilizan para obtener las series de tiempo de intervalos RR como la diferencia en tiempo entre los picos R adyacentes de la señal de ECG, y las series de tiempo PTT como la diferencia en tiempo entre el máximo de la señal de PPG y el máximo de la onda R. Estas series de tiempo son utilizadas para obtener los datos de entrada de cada clasificador.

2.2.1 Máquina de soporte vectorial (SVM)

Una SVM es un algoritmo de clasificación lineal que emplea la estrategia del margen máximo. Esta estrategia implica encontrar la región más amplia del espacio de características que separa a las clases con el objetivo de localizar el hiperplano óptimo de separación, transformándose en un problema de optimización convexo. Las SVMs se pueden extender fácilmente a conjuntos de datos no separables linealmente realizando la transformación del espacio de entrada a un espacio de mayor dimensión, mediante el empleo de una función *kernel* $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x})$ [10, 11]. La función discriminante lineal de una SVM se puede expresar como $g(\mathbf{x}) = \text{sgn}(\sum_{i=1}^n \alpha_i y_i K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) + b)$ donde n representa el número de vectores de soporte, los cuales son datos en los bordes máximos que separan a las clases, α_i son multiplicadores de Lagrange, y_i son las etiquetas de clase correspondientes a las muestras \mathbf{x} , y b corresponde al valor del sesgo [11]. Si $g(\mathbf{x}) \geq 0$ el dato pertenece a la clase positiva, por el contrario pertenece a la clase negativa.

La implementación de los modelos de SVM se realizó utilizando Matlab[®]. Se calcularon 29 índices de la VFC a partir de las series de tiempo de intervalos RR y PTT, los cuales se muestran en la Tabla 1, para cada sujeto en cada maniobra. Las funciones *kernel* utilizadas fueron la función lineal $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) = \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}$, y la función Gaussiana RFB (*Radial Basis Function*) $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) = \exp(-\frac{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}\|^2}{2\sigma^2})$, donde el parámetro libre σ tiene valores positivos.

Tabla 1: Índices de la VFC.

Dominio del tiempo	Dominio de la frecuencia	Geométricos
Media	Potencia total	Gráfico de Poincaré [12]
Desviación estándar (std)	VLF, LF, HF	(SD1 y SD2)
RMSSD	LF/HF, LF %, HF %	
	Sensibilidad del barorreflejo [13]	
	(índices α_{LF} , α_{HF} y función de transferencia $H(f)_{LF}$, $H(f)_{HF}$)	
	Análisis no lineales	
DFA [14]	RQA [15]	Dinámica simbólica [16]
α , $4 \leq n \leq 75$,	Determinismo	Palabras prohibidas.
α_1 , $4 \leq n \leq 16$,	Entropía	Entropía de Rényi
α_2 , $16 \leq n \leq 75$,	Diagonal máxima	Suma de probabilidades
n , tamaño del segmento	Laminaridad	cuyas palabras contienen
	<i>Trapping time</i>	0 y 2.
	Vertical máxima	Suma de probabilidades
		cuyas palabras contienen
		1 y 3.

Los modelos se construyeron empleando el método de validación cruzada dejando uno fuera (LOOCV, por sus siglas en inglés) con optimización Bayesiana para determinar los parámetros óptimos del clasificador. Para disminuir la dimensión de los datos de entrada se realizó una selección de características empleando la técnica de eliminación recursiva de características (RFE, por sus siglas en inglés) [17] reteniendo las características más importantes en cada una de

las maniobras del protocolo. La técnica RFE utiliza un clasificador SVM para evaluar la utilidad de cada característica y el subconjunto óptimo de características se determinó considerando el valor del área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Las características seleccionadas mediante RFE se normalizaron y se utilizaron como datos de entrada en el clasificador SVM.

2.2.2 Bidireccional Long-Short Term Memory (BLSTM)

Las redes LSTM son un tipo de redes neuronales recurrentes especializadas en procesar secuencias de datos capturando información temporal a largo plazo [18]. Consiste en un conjunto de bloques de memoria conectados de forma recurrente. Cada bloque contiene una o más celdas de memoria auto conectadas y tres compuertas: entrada, salida y olvido. Estas compuertas proveen a la red la capacidad de escribir, leer y reiniciar. El entrenamiento del algoritmo implica la transferencia de información a través de toda la red y la minimización del error de gradiente utilizando propagación hacia atrás a través del tiempo [18, 19]. Sea \mathbf{z}_t^{l-1} y \mathbf{z}_t^l la entrada y la salida de una unidad LSTM respectivamente, la actualización de la unidad en cada paso de tiempo t se puede calcular con las ecuaciones $\mathbf{f}_t = \sigma_g(\mathbf{W}_f \mathbf{z}_t^{l-1} + \mathbf{U}_f \mathbf{z}_{t-1}^l + \mathbf{b}_f)$, $\mathbf{i}_t = \sigma_g(\mathbf{W}_i \mathbf{z}_t^{l-1} + \mathbf{U}_i \mathbf{z}_{t-1}^l + \mathbf{b}_i)$, $\mathbf{o}_t = \sigma_g(\mathbf{W}_o \mathbf{z}_t^{l-1} + \mathbf{U}_o \mathbf{z}_{t-1}^l + \mathbf{b}_o)$, $\mathbf{c}_t = f_t \circ \mathbf{c}_{t-1} + i_t \circ \sigma_c(\mathbf{W}_c \mathbf{z}_t^{l-1} + \mathbf{U}_c \mathbf{z}_{t-1}^l + \mathbf{b}_c)$ y $\mathbf{z}_t^l = \mathbf{o}_t \circ \sigma_z \mathbf{c}_t$, donde \mathbf{c}_t es la unidad de estado, \mathbf{W} y \mathbf{U} son las matrices de peso y \mathbf{b} el vector de sesgo. σ_g es la función de activación sigmoide, σ_c y σ_z corresponden a funciones de activación de tangente hiperbólica. El operador \circ representa el producto Hadamard. $l-1$ y l corresponden a las características de entrada y salida. Los subíndices i , o , f y los vectores \mathbf{i}_t , \mathbf{o}_t y \mathbf{f}_t representan a las compuertas de entrada, salida y olvido, respectivamente. El subíndice c pertenece a la celda [20]. El empleo de dos capas recurrentes separadas para escanear información hacia adelante y hacia atrás constituye una red BLSTM. El entrenamiento de una red BLSTM es igual que en las redes unidireccionales, excepto que la capa de salida se actualiza hasta que ambas capas han procesado toda la información.

La implementación de los modelos con BLSTM se realizó empleando la biblioteca de software de código abierto Tensorflow. Para obtener las secuencias de entrada del clasificador se realizó un remuestreo de las series de tiempo de intervalos RR a una frecuencia de muestreo de 2 Hz. Las señales de intervalos RR resultantes se dividieron en segmentos de 2 minutos obteniendo un total de 48 secuencias en cada maniobra del protocolo. Las secuencias RR de 2 minutos se normalizaron para ser utilizadas como datos de entrada de la red.

La arquitectura de la red propuesta (ver Fig. 1) se compone de dos partes. La primera parte tiene como objetivo extraer características temporales de las secuencias RR y consiste en una capa BLSTM conformada por 80 unidades con metodología *many-to-one sequence*. Se aplica un porcentaje de *Dropout* del 10% en la capa recurrente para controlar el sobreajuste. La segunda parte corresponde a una red neuronal tradicional (FCN, *fully connected network*) la cual se encarga de procesar los datos de salida de la BLSTM para realizar la clasificación. La FCN está conformada por una capa densa de 160 nodos con función de activación de unidad lineal rectificadora (ReLU, por sus siglas en inglés) y una capa final con unidad simple y función de activación sigmoide. Se aplica un porcentaje de *Dropout* del 50% en la capa inicial de la FCN.

La función de error utilizada es la entropía binaria cruzada y para la minimización del error se emplea el optimizador Adam con un valor inicial de 0.0001 en la tasa de aprendizaje. Adicionalmente, para tratar el sobreajuste y evitar sobreentrenamiento del modelo se emplea la técnica *Early Stopping*; si el error de validación no mejora durante 10 épocas se detiene el entrenamiento y se consideran los pesos del modelo que dieron el menor error de validación. Para realizar la validación y por lo tanto evaluar el desempeño del modelo durante el entrenamiento se utiliza una secuencia RR del conjunto de datos de entrenamiento.

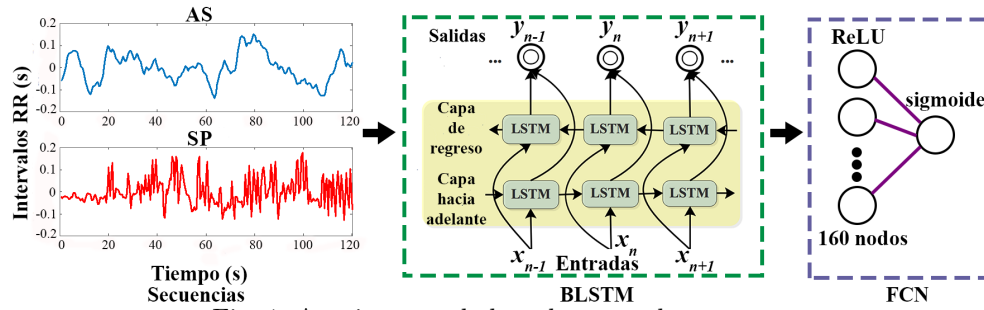


Fig. 1. Arquitectura de la red neuronal propuesta.

3 Resultados y discusión

El subconjunto óptimo de características determinado por RFE se conforma por tres características en cada una de las maniobras del protocolo (ver Tabla 2). Las características seleccionadas que aparecen con mayor frecuencia en las maniobras corresponden principalmente a los índices de análisis no lineales, como dinámica simbólica (entropía de Rényi y palabras prohibidas) y RQA (laminaridad y diagonal máxima). Por otra parte, al menos uno de los índices correspondientes al dominio de la frecuencia (LF, VLF, LF/HF) fue seleccionado en tres de las maniobras (PCP, RC e HIPERrep), mientras que solamente un índice en el dominio del tiempo (std) fue seleccionado en la maniobra de RC. Ninguno de los índices geométricos fue seleccionado con la técnica RFE. Los resultados experimentales que permiten evaluar el desempeño del clasificador SVM sobre los datos de prueba se muestran en la Tabla 3. Al emplear un *kernel* lineal el porcentaje máximo de exactitud, sensibilidad y especificidad se obtiene en todas las maniobras del protocolo. Por otra parte, utilizando un *kernel* RBF el porcentaje máximo en las medidas de evaluación se obtiene con las maniobras de PCP, RC e HIPERrep.

Tabla 2: Características seleccionadas en cada maniobra utilizando RFE.

Maniobra	Características seleccionadas		
CTRL	Entropía de Rényi	Laminaridad	Diagonal Máxima
PCP	Entropía de Rényi	LF	Palabras prohibidas
RC	Entropía de Rényi	Diagonal máxima	std
HIPERrep	LF/HF	Diagonal máxima	VLF

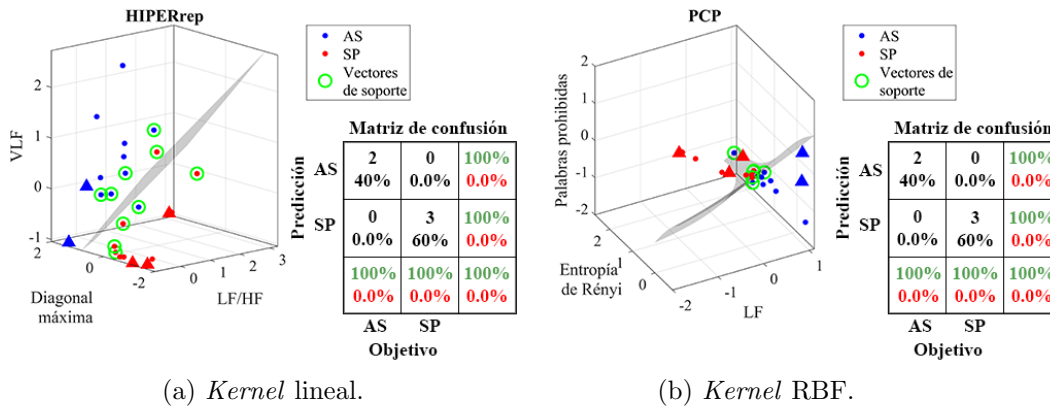
Tabla 3: Desempeño del clasificador SVM con diferentes funciones *kernel*.

Kernel	Lineal				RBF			
	CTRL	PCP	RC	HIPERrep	CTRL	PCP	RC	HIPERrep
% Exactitud	100	100	100	100	80	100	100	100
% Sensibilidad	100	100	100	100	100	100	100	100
% Especificidad	100	100	100	100	66.67	100	100	100
% Error VC	31.58	26.32	10.53	10.53	26.32	21.05	15.79	10.53

El porcentaje de error VC (validación cruzada) corresponde al porcentaje promedio de la tasa de error de los pliegues evaluados durante el entrenamiento. En la maniobra de RC dicho porcentaje es mayor empleando un *kernel* RBF en comparación con el obtenido utilizando un *kernel* lineal. En las maniobras de CTRL y PCP este porcentaje es menor empleando un *kernel* RBF, mientras que en la maniobra de HIPERrep el porcentaje de error VC es igual utilizando

los diferentes tipos de *kernel*. Esto sugiere que para las maniobras de RC e HIPERrep no es necesario realizar una transformación del espacio de características.

En general, el mayor porcentaje de error se tiene en la etapa de CTRL lo que indica una mayor dificultad para clasificar entre SP y AS. Por otra parte, los modelos correspondientes a la maniobra HIPERrep presentan el menor porcentaje de error VC (10.53%) facilitando la clasificación, lo cual la convierte en la maniobra del protocolo con la mayor facilidad para identificar a pacientes usando índices de la VFC. Ejemplos de clasificación de los datos de prueba con SVM utilizando las características seleccionadas se muestran en la Fig. 2.



(a) *Kernel* lineal.

(b) *Kernel* RBF.

Fig. 2. Distribución de características en los conjuntos de entrenamiento y prueba para las maniobras de HIPERrep y PCP. ● Datos de entrenamiento, ▲ Datos de prueba. La matriz de confusión corresponde al conjunto de prueba.

La Tabla 4 contiene los resultados experimentales obtenidos durante el entrenamiento, la validación y la evaluación en los datos de prueba de la red neuronal propuesta. Los resultados de la predicción en el conjunto de prueba se muestran en la Fig. 3. El porcentaje de exactitud máximo se obtiene con la maniobra RC con un valor del 75%. En este caso la mitad de las secuencias correspondientes a los sujetos control se clasifica erróneamente, obteniendo un 50% de especificidad. Respecto a las maniobras de PCP e HIPERrep tres de ocho secuencias son clasificadas erróneamente, dando como resultado un 62.5% de exactitud, siendo los pacientes los que tienden a ser mal clasificados. El modelo con el desempeño más bajo corresponde al modelo de la etapa de CTRL con un 50% de exactitud.

Tabla 4: Desempeño de la red BLSTM.

Maniobra	% Exactitud Entrenamiento	% Exactitud Validación	% Exactitud Prueba	% Sensibilidad Prueba	% Especificidad Prueba
CTRL	58.87	100.00	50.00	50.00	50.00
PCP	61.53	100.00	62.50	50.00	75.00
RC	76.92	100.00	75.00	100.00	50.00
HIPERrep	64.10	100.00	62.50	50.00	75.00

Pocos son los estudios que utilizan señales cardiovasculares para realizar la identificación de pacientes con EP, sin embargo, los resultados de este trabajo son mejores que los obtenidos por Barbieri et al. [6], donde también se utiliza una SVM y una base de datos pequeña (9 SP y 10 AS) obteniendo un 80% de especificidad y 75% de sensibilidad. Adicionalmente, para evitar la extracción manual de características se propuso el empleo de un clasificador basado en redes BLSTM, donde los resultados obtenidos presentan un menor porcentaje de

sensibilidad y especificidad respecto a los obtenidos con SVM. El anterior resultado puede estar relacionado con la cantidad de datos que se emplean para realizar el entrenamiento, disminuyendo la capacidad de generalización del algoritmo.

		a) CTRL			b) PCP			c) RC			d) HIPERrep		
Predicción	AS	2 25%	2 25%	50%	3 37.5%	1 12.5%	75%	2 25%	2 25%	50%	3 37.5%	1 12.5%	75%
	SP	2 25%	2 25%	50%	2 25%	2 25%	50%	0 0.0%	4 50%	100%	2 25%	2 25%	50%
		50%	50%	50%	60%	66.6%	62.5%	100%	66.6%	75%	60%	66.6%	62.5%
		50%	50%	50%	40%	33.3%	37.5%	0.0%	33.3%	25%	40%	33.3%	37.5%
		AS	SP		AS	SP		AS	SP		AS	SP	
		Objetivo			Objetivo			Objetivo			Objetivo		

Fig. 3. Matriz de confusión del conjunto de prueba en cada etapa del protocolo utilizando la red BLSTM.

4 Conclusión

Para esta investigación se empleó un clasificador SVM y se propuso un modelo basado en una arquitectura BLSTM para identificar pacientes con EP. Considerando el tamaño de la base de datos, los resultados obtenidos presentan un mejor desempeño en la clasificación realizando una extracción manual de características (SVM) que utilizando el modelo de aprendizaje automatizado BLSTM. Los resultados muestran que las maniobras utilizadas para evaluar el SNA aportan los datos necesarios para clasificar entre pacientes y sujetos control, lo que sugiere que la evaluación de la función autonómica podría utilizarse para clasificar entre niveles de la enfermedad y poder detectar etapas tempranas de la enfermedad. Consideramos que una contribución importante de este trabajo consiste en identificar las maniobras de evaluación del SNA que facilitan la detección de la EP, siendo principalmente las correspondientes a maniobras respiratorias (HIPERrep en SVM y RC con BLSTM), seguidas del cambio de postura. Además, los índices de la VFC que más resaltan las diferencias entre pacientes y sujetos control en la clasificación con SVM corresponden a los obtenidos mediante análisis no lineales y análisis en el dominio de la frecuencia.

En un futuro nuevas estrategias serán investigadas con el propósito de mejorar la detección de la EP sin necesidad de extraer características. Además, se pretende aumentar la base de datos para explorar nuevos métodos y mejorar los resultados presentados en este trabajo.

Declaración de conflictos de interés

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

Agradecimientos

Beca de maestría de B. G. Muñoz-Mata otorgada por CONACYT con número 938083.

Referencias

- [1] J. A. Palma and H. Kaufmann, “Autonomic disorders predicting Parkinson’s disease”, *Parkinsonism Relat D.*, vol. 20, no. 1, pp. 94-98, 2014.
- [2] M. M. Khan, S. K. Chalup and A. Mendes, “Parkinson’s disease data classification using evolvable wavelet neural networks”, in *ALCACI*, Canberra, Australia, 2016, pp. 113-124.
- [3] Q. W. Oung, H. Muthusamy, S. N. Basah, H. Lee, and V. Vijejan, “Empirical Wavelet Transform Based Features for Classification of Parkinson’s Disease Severity”, *J Medl Syst.*, vol. 42, no. 2, pp. 29-46, 2018.
- [4] H. B. Kim, W. W. Lee, A. Kim, H. J. Lee, H. Y. Park, et al., “Wrist sensor-based tremor severity quantification in Parkinson’s disease using convolutional neural network”, *Comput Biol Med.*, vol. 95, pp. 140-146, 2018.
- [5] M. Shahbakhhi, D. T. Far, and E. Tahami, “Speech Analysis for Diagnosis of Parkinson’s Disease Using Genetic Algorithm and Support Vector Machine”, *J Biomed Eng.*, vol. 7, no. 4, pp. 147-156, 2014.
- [6] R. Barbieri, L. Citi, G. Valenza, M. Guerrisi, S. Orsolini, et al., “Increased instability of heartbeat dynamics in Parkinson’s disease”, in *CinC*, Zaragoza, Spain, 2013, pp. 89-92.
- [7] G. Valenza, S. Orsolini, S. Diciotti, L. Citi, E. P. Scilingo, et al., “Assessment of spontaneous cardiovascular oscillations in Parkinson’s disease”, *Biomed Signal Proces.*, vol. 26, pp. 80-89, 2016.
- [8] S. Alvarado, N. A. Alvarado, and G. Dorantes, “Evaluación de la Presencia de Disautonomía en Pacientes con Parkinson mediante el Análisis de Señales Cardiovasculares”, *RMIB*, vol. 38, no. 1, pp. 141-154, 2017.
- [9] Y. Zhang, Z. Yang, K. Lan, X. Liu, Z. Zhang, et al., “Sleep Stage Classification Using Bidirectional LSTM in Wearable Multi-sensor Systems”, in *IEEE INFOCOM WKSHPs*, Paris, France, 2019, pp. 443-448.
- [10] V. Vapnik, “Methods for Patern Recognition” in *The Nature of Statistical Learning Theory*, 2nd ed., New York, NY, USA: Springer, 2000, ch. 5, pp. 123-179.
- [11] Z. Cai, J. Gu, and H. Chen, “A New Hybrid Intelligent Framework for Predicting Parkinson’s Disease”, *IEEE Access*, vol. 5, pp. 17188-17200, 2017.
- [12] R. A. Hoshi, C. M. Pastre, L. C. M. Vanderlei, and M. F. Godoy, “Poincaré plot indexes of heart rate variability: relationships with other nonlinear variables”, *Auton Neurosci.*, vol. 177, no. 2, pp. 271-274, 2013.
- [13] M. T. La Rovere, G. D. Pinna, and G. Raczak, “Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications”, *Ann Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 13, no. 2, pp. 191-207, 2008.
- [14] C. K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series”, *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 82-87, 1995.
- [15] N. Marwan, *Encounters with Neighbours*, Ph.D. Dissertation, Inst. Phys. Ast., UP, Potsdam, BB, 2003.
- [16] A. Voss, N. Wessel, J. Kurths, A. Witt, A. Schirdewan, et al., “Symbolic dynamics a powerful tool in non-invasive biomedical signal processing”, in *Advances in Noninvasive Electrocardiographic Monitoring Techniques*, pp. 429-437, Springer, 2000.
- [17] I. Guyon, J. Weston, S. Barnhill, and V. Vapnik, “Gene Selection for Cancer Classification using Support Vector Machines”, *Mach Learn.*, vol. 46, no. 1-3, pp. 389-422, 2002.
- [18] A. Graves, “Supervised Sequence Labelling with Recurrent Neural Networks”, vol. 385, Heidelberg, DE: Springer, 2012.
- [19] S. Hochreiter and J. Schmidhuber, “Long ShortTerm Memory”, *Neural Comput.*, vol. 9, no. 8, pp. 1735-1780, 1997.
- [20] J. Zhao, X. Mao, and L. Chen, “Speech emotion recognition using deep 1D and 2D CNN LSTM networks”, *Biomed Signal Proces.*, vol. 47, pp. 312-323, 2019.