

APPENDIXES

Appendix A

Acronym list

Below there is a list of the acronyms used in this work sorted alphabetically:

- ANS: Autonomic Nervous System.
- BP: Blood Pressure.
- BPV: Blood Pressure Variability.
- BRS: Baroreflex Sensitivity.
- D: Diabetic subgroup.
- ECG: Electrocardiogram.
- HF: High Frequency band (0.15–0.4 Hz).
- HRV: Heart Rate Variability.
- IPFM: Integral Pulse Frequency Modulation model.
- LF: Low Frequency band (0.04–0.15 Hz).
- ND: Non diabetic subgroup.
- P: Hypotension-prone patient.
- R: Hypotension-resistant patient.
- VLF: Very Low Frequency band (0–0.04 Hz)

Appendix B

Hemodialysis in Lozano Blesa Hospital

The practical work for the master consisted on visiting the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa to learn the protocol used during hemodialysis.

The hemodialysis room has about 15 beds for the patients with the respective dialyzer machine. Next to this room, other facilities allow to purify the water to create the so called ultrapure water needed in dialysis treatment. The dialysis liquid is a mixture of ultrapure water and some concentrates, and it needs to be periodically analyzed to keep the recommended levels.

The dialyzer machine can be seen in Figure B.1. It pumps the blood out of the patient's body and filtrates it with a membrane. The process last between 2 to 4 hours and it is repeated 3 or 4 times a week. The patient needs to weight before the treatment to check how much weight must be removed, which regulates the duration of the treatment.

A detail of the main screen of the dialyzer is shown in Figure B.2. It shows the arterial and vein pressure, as well as the systolic and diastolic pressure, the transmembrane pressure (PTM) and the volume of blood being filtered.

Another menu shows the blood clearance (K), as it can be seen in Figure B.3. The Kt/V is a parameter which depends on the patient (size, weight, age, sex...) and the dialyzer, and if fixed, the machine displays the time needed to reach that value and finish the treatment.

It can also display the blood volume evolution, as in Figure B.4, where an alarm limit can be established. Another menu shows a table full of these parameters and much more, as Figure B.5 shows. During the hemodialysis session, periodical checking is made by the medical staff.

After the treatment, the machine needs to spend 15 minutes to the cleansing and decontamination before the next session.



Figure B.1: Dialyzer machine.



Figure B.2: Main menu.

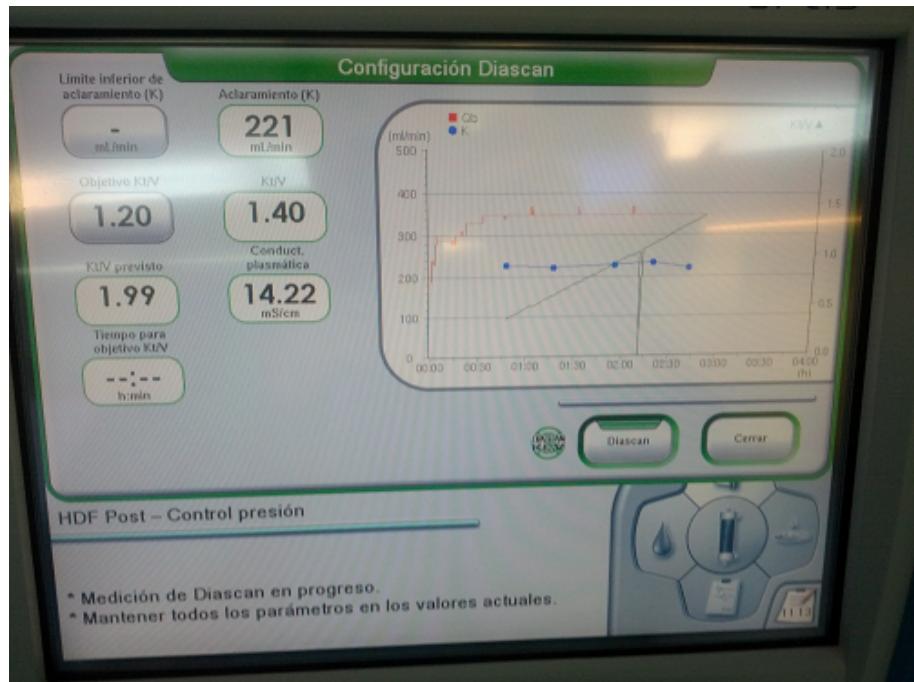


Figure B.3: Diascan menu.

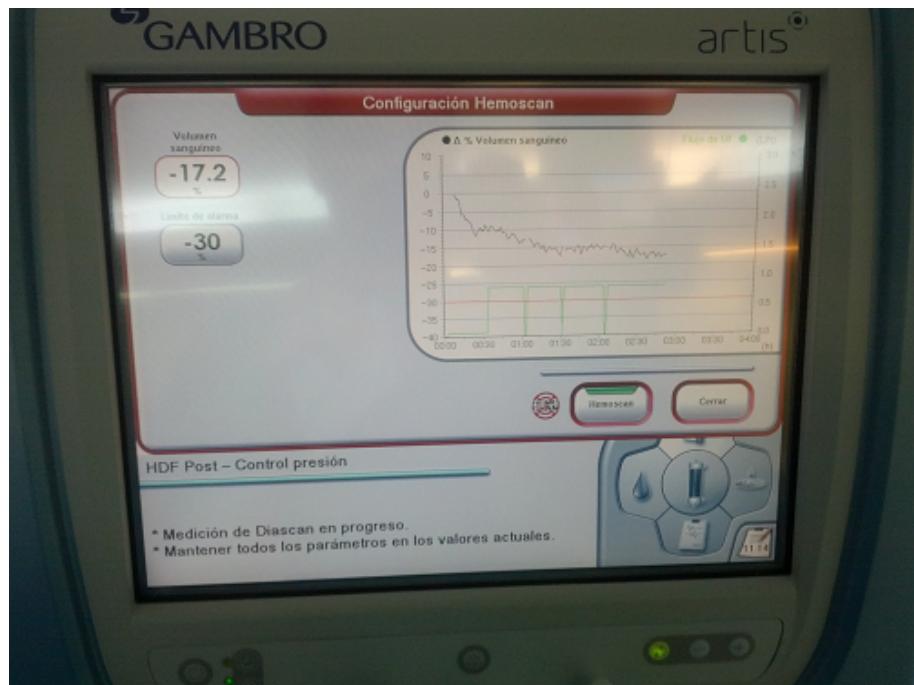


Figure B.4: Hemoscan menu.



Figure B.5: Additional parameters.

Appendix C

CASEIB 2012 article

The following is the article which has been presented to the CASEIB 2012 conference, which will take place in San Sebastián in november 2012.

Clasificación de pacientes propensos y resistentes a hipotensión durante hemodiálisis a partir de la variabilidad del ritmo cardiaco y la presión sanguínea

Resumen

El objetivo de este trabajo es extraer índices derivados de la variabilidad del ritmo cardiaco y de la variabilidad de la presión sanguínea para la clasificación de pacientes de hemodiálisis en propensos o resistentes a sufrir ataques de hipotensiones, uno de los mayores problemas durante estos tratamientos. Se propone el uso de un clasificador lineal discriminante, y el uso de una búsqueda flotante para seleccionar el subgrupo de índices que mejor separen entre ambas clases. Se ha conseguido una sensibilidad (Se) de 97.5%, una especificidad (Sp) de 72.7% y una precisión (Acc) de 92.3% clasificando por separado los pacientes diabéticos y los no diabéticos. Este resultado se ha mejorado balanceando las dos clases consiguiendo Se=87.8%, Sp=100% y Acc=93.2%.

1. Introducción

La hemodiálisis es el principal tratamiento de la uremia debida a una insuficiencia renal. La hipotensión es una de las principales complicaciones de estos pacientes, no sólo por la incomodidad del paciente y la pérdida de eficacia del tratamiento, sino que ha sido demostrado que también incrementa la mortalidad de los pacientes que las sufren [1]. Se busca por tanto desarrollar métodos para poder predecir y evitar estos episodios, cuyo origen todavía no es totalmente conocido, en especial usando técnicas no invasivas que nos permitan además identificar a los pacientes con propensión a sufrir hipotensiones.

Una de las hipótesis respecto al origen de dichas hipotensiones es una alteración en la regulación cardiovascular del sistema nervioso autónomo. La variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) es una de las principales medidas no invasivas que se usa para medir la actividad de dicho sistema. Se establecen tres bandas en el espectro de potencia de la HRV [2]: muy baja frecuencia (VLF: <0.04 Hz), baja frecuencia (LF: 0.04-0.15 Hz) y alta frecuencia (HF: 0.15-0.4 Hz). La componente HF es una indicadora de la actividad del sistema parasimpático y está influenciado por la respiración. La componente LF marca la actividad del sistema simpático, al menos cuando se mide en unidades normalizadas. Por último, la componente VLF se ha relacionado con la regulación térmica y con la actividad lenta vasomotora. Además la relación entre las potencias en las bandas de LF y HF provee información sobre el balance simpatovagal.

La sensibilidad barorrefleja (BRS) mide los cambios reflejos del ritmo cardiaco ante cambios en la presión arterial, y podría reflejar el deterioro de la regulación del sistema nervioso autónomo [3].

Siguiendo la hipótesis de que las hipotensiones pueden estar relacionadas con el mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo, se propone estudiar en este trabajo la HRV, la variabilidad de la presión sanguínea (BPV) y la BRS en dos bases de datos de pacientes que reciben tratamiento de hemodiálisis para extraer índices capaces de discriminar entre los pacientes propensos o resistentes a sufrir hipotensiones utilizando un clasificador lineal. Como características se han utilizado las potencias asociadas a las bandas frecuenciales tanto de la HRV como de la BPV e índices de la BRS.

2. Materiales y Métodos

2.1. Base de datos

En este trabajo se han utilizado dos bases de datos que contienen la señal electrocardiográfica (ECG) y la señal de presión sanguínea (BP) de pacientes con insuficiencia renal que asistieron a sesiones regulares de hemodiálisis, de duración variable entre 3 y 5 horas, tres veces a la semana:

- Base de datos registrada en Park Dialys, Lund, Suecia, y el hospital Helsingborg, Helsingborg, Suecia: Consiste en un total de 28 registros pertenecientes a 15 pacientes. Cada paciente se clasificó como propenso (P) o resistente (R) a sufrir hipotensión, según su historial clínico previo.
- Base de datos registrada en el hospital Rigshospital, Copenague, Dinamarca: Consiste en 24 registros pertenecientes a 9 pacientes. Todos los pacientes fueron etiquetados propensos.

En total, se dispone de una base de datos combinada de 24 pacientes (52 registros) de los cuales 17 (41) son propensos y 7 (11) resistentes. También se dispone de información sobre la condición de diabético o no.

2.2. Variabilidad del ritmo cardiaco

La HRV se analiza a partir de la detección de los complejos QRS del ECG. Este análisis sigue un método basado en el modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración, que también permite corregir la estimación de la señal de ritmo cardiaco ante la presencia de latidos ectópicos [4]. Así se obtiene la señal $d_{HR}(n)$ muestrada a 4 Hz, que representa el ritmo cardiaco instantáneo. La componente VLF se estima filtrando $d_{HR}(n)$ con un filtro paso bajo con frecuencia de corte de 0.03 Hz y se denota $d_{HRM}(n)$. Finalmente, la señal HRV se obtiene como $d_{HRV}(n) = d_{HR}(n) - d_{HRM}(n)$.

Para cada segmento de 5 minutos se calcula el espectro de potencia de $d_{HRV}(n)$ y $d_{HRM}(n)$ utilizando el periodograma de Welch con una ventana de Hamming de 120 segundos con solape de 60 segundos. La potencia de LF y HF se calcula integrando el espectro de $d_{HRV}(n)$ en sus respectivas bandas frecuenciales, obteniendo P_{LF}^{HR} y P_{HF}^{HR} , mientras que para calcular P_{VLF}^{HR} se recurre al espectro de $d_{HRM}(n)$. Después se calculan los siguientes índices: $P_{VLFn}^{HR} = \frac{P_{VLF}^{HR}}{P_{LF}^{HR} + P_{HF}^{HR}}$, $P_{LFn}^{HR} = \frac{P_{LF}^{HR}}{P_{LF}^{HR} + P_{HF}^{HR}}$, $P_{HFn}^{HR} = \frac{P_{HF}^{HR}}{P_{LF}^{HR} + P_{HF}^{HR}}$ y $R_{LFHF}^{HR} = \frac{P_{HF}^{HR}}{P_{HF}^{HR}}$.

2.3. Variabilidad de la presión sanguínea

Las medidas de la presión sanguínea sistólica se obtienen detectando los m aximos de cada onda de pulso, usando un m etodo basado en la derivada de la se nal BP y un umbral variante en el tiempo. A partir del valor y la localización de cada m aximo, la se nal de presión sanguínea sistólica, $d_{BP}(n)$, se calcula mediante interpolación con splines cúbicos a 4 Hz. Usando el mismo procedimiento que con la HRV, se obtienen las se nales $d_{BPM}(n)$ y $d_{BPV}(n)$. A partir de ellas, y en cada segmento de 5 minutos, se obtienen los índices P_{VLF}^{BP} , P_{LF}^{BP} , P_{HF}^{BP} , P_{VLFn}^{BP} , P_{LFn}^{BP} , P_{HFn}^{BP} y R_{LFHF}^{BP} .

2.4. Sensibilidad barorrefleja

Los índices de la BRS se calculan en cada banda frecuencial como se indica en [5]: $\alpha_{VLF} = \sqrt{\frac{P_{VLF}^{HR}}{P_{VLF}^{BP}}}$, $\alpha_{LF} = \sqrt{\frac{P_{LF}^{HR}}{P_{LF}^{BP}}}$ y $\alpha_{HF} = \sqrt{\frac{P_{HF}^{HR}}{P_{HF}^{BP}}}$ para las bandas VLF, LF y HF respectivamente.

2.5. Selección de características

Para tener una medida \'unica por registro, se seleccionan los 5 primeros segmentos de cada se nal y se calcula la mediana de cada  ndice. Adicionalmente, en el caso de los índices R_{LFHF}^{HR} y R_{LFHF}^{BP} se calcula la varianza en esos segmentos para crear dos nuevos índices: V_R^{BP} y V_R^{HR} . Así se tiene, por cada registro, 8 características asociadas a la HRV, 8 asociadas a la BPV y 3 asociadas a la BRS, dando un total de 19 características.

Los m etodos de búsqueda de características permiten encontrar el subconjunto \'optimo de características que minimizan el error de clasificación, eliminando así las características que resultan redundantes o irrelevantes.

El m etodo usado en este trabajo es la búsqueda flotante secuencial hacia adelante (SFFS). En cada iteración del algoritmo se da un paso *forward*, es decir, se busca qué característica entre las que todavía no se han elegido minimiza el error de clasificación y se introduce en el conjunto. A continuación se realiza un paso *backward*, es decir, se escoge de entre las características del conjunto aquella cuya exclusión minimice el error de clasificación y se elimina del conjunto. Este paso *backward* se repite hasta que no se encuentre ninguna característica en el conjunto cuya extracción suponga una disminución significativa del error. Por \'ultimo, se vuelve al paso *forward* y se repite el proceso hasta alcanzar el número de

características deseado o superar un número máximo de iteraciones [6].

2.6. Clasificación

Clasificador lineal discriminante. El clasificador utilizado en este trabajo sigue un análisis linear discriminante (LDA). Este m etodo busca una combinación lineal de las características que sea capaz de separar las observaciones en dos o m as clases. LDA asume que los datos siguen una distribución normal y que las covarianzas de las distintas clases son iguales. Dado un vector de n nuevas observaciones $\mathbf{x} = [\mathbf{x}_1 \mathbf{x}_2 \dots \mathbf{x}_n]^T$, la función discriminante asociada a la clase k , supuestas todas las clases equiprobables, se define como:

$$\delta_k(\mathbf{x}_i) = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu}_k - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_k^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu}_k \quad (1)$$

donde \mathbf{x}_i es la nueva observación que se quiere clasificar, el super\'indice T indica transpuesto, $\boldsymbol{\mu}_k$ es el vector de medias de la clase k , y $\boldsymbol{\Sigma}$ es la matriz conjunta de covarianza. Los parámetros $\boldsymbol{\mu}_k$ y $\boldsymbol{\Sigma}$ se deben obtener previamente a partir de un conjunto de entrenamiento.

La clase k elegida para la observación \mathbf{x}_i sería aquella cuya función discriminante sea mayor.

Evaluación del clasificador. Debido a que la base de datos no es suficientemente extensa como para dividirla en un conjunto de entrenamiento y otro de evaluación, para la evaluación del clasificador se decide recurrir a la estrategia *leave one out*, que consiste en entrenar el clasificador con todas las observaciones menos una y evaluar el clasificador con la observación que se ha dejado fuera, repitiendo el proceso hasta que todas las observaciones han sido utilizadas para la evaluación [7].

También para realizar la búsqueda de características se ha utilizado un m etodo similar al *leave one out*, donde en cada iteración se utilizan todas las observaciones menos una para realizar la búsqueda. Así, de N observaciones, se obtienen $N-1$ subconjuntos de características, de las que se seleccionan las 2 características que aparecen con m as frecuencia y se establecen como las características a utilizar por el LDA.

El m etodo *leave one out* trabaja con observaciones, que en este trabajo equivale a registros. Un paciente puede tener uno, dos, tres o hasta cuatro registros distintos, correspondientes a días diferentes. Se considera como una segunda alternativa trabajar con pacientes en vez de por registros, de modo que tanto la búsqueda de características como el entrenamiento del clasificador se realiza con los registros de todos los pacientes menos uno, siendo los registros de este paciente los que quedan fuera, repitiendo el proceso con todos los pacientes.

El rendimiento del clasificador se mediría en base a la sensibilidad (*Se*), especificidad (*Sp*), valor predictivo positivo (+*PV*), valor predictivo negativo (-*PV*) y precisión (*Acc*) definidos: $Se = \frac{TP}{TP+FN}$, $Sp = \frac{TN}{TN+FP}$, $+PV = \frac{TP}{TP+FP}$, $-PV = \frac{TN}{TN+FN}$ y $Acc = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}$, donde *TP*, *TN*, *FP* y *FN* significan verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos,

respectivamente. En este trabajo, los pacientes propensos a sufrir hipotensión son considerados positivos, mientras que los pacientes resistentes son considerados negativos.

3. Resultados

Propensos versus Resistentes. En un primer paso se realiza la búsqueda de características siguiendo la idea del *leave one out* por registros como se explica en el apartado 2.6, obteniendo como características más importantes V_R^{HR} y P_{VLF}^{BP} . El rendimiento puede verse en la Tabla 1, donde se aprecia que tiene una alta sensibilidad pero nula especificidad. Esto significa que clasifica a todos los registros resistentes como propensos y puede deberse a que los grupos de propensos y resistentes están fuertemente desbalanceados (41 P y 11 R).

En cuanto al método por pacientes se observa que mejora la especificidad sin perjudicar la sensibilidad. Las características obtenidas en la búsqueda son P_{HFn}^{HR} y P_{VLF}^{BP} .

	Se (%)	Sp (%)	+PV (%)	-PV (%)	Acc (%)
Registros	97.5	0	78.4	0	76.9
Pacientes	97.5	54.5	88.8	85.7	88.4

Tabla 1. Rendimiento del clasificador por registro y por paciente.

División en diabéticos y no diabéticos. Debido a que la literatura clínica muestra una alteración o mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo en pacientes diabéticos, se propone realizar dos clasificadores, uno para el subgrupo de pacientes diabéticos y otro para el de no diabéticos. En este caso, y debido a la limitación del bajo número de pacientes en cada grupo, se decide únicamente realizar el estudio por registros, no por pacientes. Así, se considera el grupo de diabéticos que consiste en 21 registros de los cuales 17 son propensos, y el grupo de no diabéticos que consiste en 31 registros de los cuales 24 son propensos.

En cada subgrupo se vuelve a hacer una búsqueda de las mejores características, se entrena el clasificador y se evalúa el resultado, tal como se explicó en el apartado 2.6, que se puede ver en la Tabla 2. Para el grupo de diabéticos, las características escogidas son P_{HF}^{HR} y P_{VLFn}^{HR} ; mientras que para el grupo de no diabéticos las características son P_{VLFn}^{HR} y α_{LF} .

Aunque en realidad se trata de dos clasificadores distintos, puede verse como un árbol de decisión donde la variable *diabetes* será la que elija qué rama del árbol tomar. Por tanto, se puede considerar como un clasificador global cuyo rendimiento puede verse también en la Tabla 2. Se observa que separando los pacientes en diabéticos y no diabéticos mejora considerablemente los resultados.

	Se (%)	Sp (%)	+PV (%)	-PV (%)	Acc (%)
Diabéticos	94.1	50.0	88.8	66.6	85.7
No diabéticos	100	85.7	96.0	100	96.7
Global	97.5	72.7	93.0	88.8	92.3

Tabla 2. Rendimiento del clasificador de pacientes diabéticos y no diabéticos y rendimiento global.

Balanceo de grupos. Como siguiente paso, para intentar disminuir el efecto del menor número de pacientes resistentes en el diseño del clasificador, se decide balancear los grupos P y R, replicando cada registro R dos veces, llegando a una nueva base de datos que consiste en 41 registros P y 33 registros R.

Se decide repetir la clasificación tanto por registro como por paciente, y los resultados se muestran en la Tabla 3. En el método por registro, las características elegidas son R_{LFHF}^{HR} y α_{HF} , y aunque pierde sensibilidad gana en especificidad.

En el método por pacientes, las características escogidas son α_{VLF} y α_{HF} . Una vez balanceados los grupos se aprecia cómo el rendimiento ha empeorado.

	Se (%)	Sp (%)	+PV (%)	-PV (%)	Acc (%)
Registros	87.8	63.6	75.0	80.7	77.0
Pacientes	90.2	45.4	67.2	78.9	70.2

Tabla 3. Rendimiento del clasificador por registro y por paciente tras balancear grupos.

También se decide volver a dividir la base de datos en diabéticos y no diabéticos. En este caso, el grupo de diabéticos consta de 29 registros de los cuales 17 son propensos, mientras que el grupo de no diabéticos consta de 45 registros de los cuales 24 son propensos.

Las nuevas características para el grupo de diabéticos son α_{VLF} y P_{HF}^{BP} , y para el grupo de no diabéticos P_{VLF}^{BP} y P_{LFn}^{HR} . En la Tabla 4 se pueden observar los resultados de ambos clasificadores, así como el global. Se aprecia cómo ha empeorado la sensibilidad, ya que el grupo de propensos ha dejado de ser el dominante, pero ha mejorado el resultado general.

	Se (%)	Sp (%)	+PV (%)	-PV (%)	Acc (%)
Diabéticos	76.4	100	100	80.0	87.8
No diabéticos	95.8	100	100	94.4	97.5
Global	87.8	100	100	86.8	93.2

Tabla 4. Rendimiento del clasificador de pacientes diabéticos y no diabéticos y rendimiento global tras balancear grupos.

Evolución de las características. Los índices se han calculado como la mediana de los 5 primeros segmentos de las señales, coincidiendo con el inicio del tratamiento de hemodiálisis. El siguiente paso es repetir el análisis anterior en segmentos posteriores, para estudiar la evolución de las diferencias entre sujetos propensos y resistentes a lo largo de la sesión. Las características elegidas para entrenar el modelo se han mantenido iguales para todos los intervalos.

Partiendo de la base de datos balanceada se realiza el análisis anterior escogiendo las características en los intervalos 1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25 y 26-30, llegando así a las dos horas de tratamiento. Los segmentos tienen una longitud de 5 minutos y están solapados 1 minuto.

En la Figura 1 se aprecia la evolución de la sensibilidad, especificidad y precisión del clasificador a lo largo de la sesión de hemodiálisis cuando se combinan los clasificadores para pacientes diabéticos y no diabéticos.

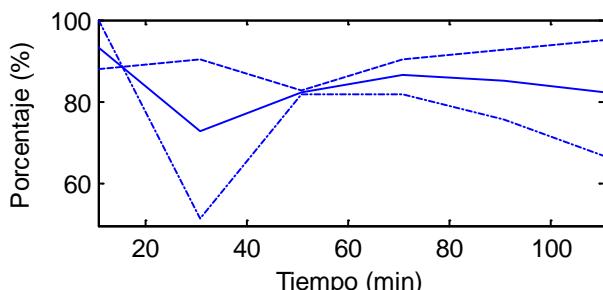


Figura 1. Evolución de la sensibilidad (---), especificidad (-.-) y precisión (-) del clasificador global.

4. Discusión y conclusiones

La mayor limitación de este trabajo es el escaso tamaño de la base de datos. Al intentar dividir la base de datos para tener un grupo de entrenamiento y otro de evaluación, se hizo evidente la sensibilidad en la elección de los registros para entrenar, por lo que se hizo necesario recurrir a la técnica *de leave one out* y usar toda la base de datos para la búsqueda de características y el entrenamiento.

El uso de un clasificador lineal que se base en LDA hace que no sea el resultado óptimo ya que no cumple con las suposiciones descritas en 2.6, ya que las características no son independientes y no cumplen la asunción de normalidad. Esto significa que LDA resulta sub-óptimo para esta clasificación. Sin embargo, la distribución de los datos es desconocida, y utilizar algún otro método no paramétrico que estime dicha distribución a partir de los datos implicaría un riesgo de sobreadaptación que podría sesgar los resultados positivamente. En este caso, dicho riesgo es elevado debido al reducido número de sujetos.

Al trabajar con pacientes, en vez de con registros, mejoran las prestaciones del clasificador, a pesar de reducir el número de casos en cada grupo.

De especial interés es la división entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Los resultados mejoran notablemente, lo que apoya la hipótesis de que la diabetes afecta al funcionamiento del sistema nervioso autónomo.

A la hora de balancear los grupos, se evita que los resultados estén tan sesgados hacia los pacientes propensos. Así, se consigue aumentar la especificidad a costa de perder sensibilidad, pero la precisión total aumenta en todos los casos excepto cuando se trabaja por pacientes. El objetivo de aumentar los datos del grupo menor es que, al ser el error de clasificación el criterio por el cual se rige la búsqueda de características, no se sesgue el resultado a favor del grupo más numeroso, si bien el hecho de replicar casos no añade información nueva y asume que los casos disponibles son suficientemente representativos del grupo.

Estudiando la evolución del rendimiento del clasificador se comprueba que durante la sesión de hemodiálisis éste es variable. Se puede apreciar cómo a los 25 minutos hay una bajada de especificidad y aunque más tarde se recupera, acaba bajando lentamente. Esto puede deberse a que los pacientes resistentes presentan, conforme avanza el tratamiento de hemodiálisis, características más

parecidas a las de los pacientes propensos debido a la propia hemodiálisis.

En cuanto a las características escogidas, cabe destacar que cambian en cada escenario, lo que parece indicar que la información de la HRV relevante para la clasificación en propensos y resistentes se refleja en diferentes índices. Diversos artículos muestran que el ratio entre la potencia de baja y alta frecuencia de la HRV es capaz de discernir entre sujetos propensos y resistentes [8], como se ve con V_R^{HR} y es también compatible con el índice P_{LFn}^{HR} y P_{HFn}^{HR} , que aparecen en varios de los escenarios. Otras características, como las relacionadas con la BRS, aparecen en varios de los escenarios, lo que indica que el barorreflejo de los pacientes propensos no funciona igual que los resistentes, pudiendo explicar la mayor incidencia a sufrir hipotensiones. Esto es contradictorio a otros estudios que afirman que durante episodios de hipotensión la BRS funciona correctamente [9].

Agradecimientos

Este trabajo está financiado por el Gobierno de Aragón mediante la subvención destinada a la formación de personal investigador, por el proyecto TEC2010-21703-C03-02, por CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina a través del Instituto de Salud Carlos III y por el Grupo Consolidado GTC de la DGA.

Referencias

- [1] Shoji T, Tsubakihara Y, Fuji M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, vol 66, 2004, pp 1212-1220.
- [2] The Task Force of ESC and NASPE. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, vol 17, 1996, pp 354-381.
- [3] Rovere MTL, Pinna GD, Raczk G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, vol 13(2), 2008, pp 191-207.
- [4] Mateo J, Laguna P. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 50, 2003, pp 334-343.
- [5] Laude D, Elghozi J, Girard A, Bellard E, et al. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the eurobavar study). *Physiol*, vol 286(1), 2004, pp R226-R231.
- [6] Pudil P, Novovicova J, Kittler J. Floating search methods in feature selection. *Pattern Recognition Letters*, vol 79, 1994, pp 1119-1125.
- [7] Kohavi R. A study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection. *Proceedings IJCAI-95*, 1995, pp 1137-1143.
- [8] Cavalcanti S, Chiari L, Severi S, Avanzolini G. Spectral analysis of heart rate variability during hemodialysis in stable and unstable patients. *Computers in Cardiology*, vol 21, 1995, pp 119-122.
- [9] Sapoznikov D, Backenroth R, Rubinger D. Baroreflex sensitivity and sympatho-vagal balance during intradialytic hypotensive episodes. *Journal of Hypertension*, vol 28(2), 2010, pp 314-324.