

Técnicas no lineales y de aprendizaje profundo aplicadas al procesamiento de señales biomédicas

Gastón Schlotthauer; Juan F. Restrepo Rincoar; Gabriel A. Alzamendi; Ramiro Casal; Marcelo A. Colominas; Juan M. Miramont; Joaquín V. Ruiz; Iván Zalazar

Autoras/es: Laboratorio de Señales y Dinámicas no Lineales. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Ruta provincial 11, km 10 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina

Contacto: gaston.schlotthauer@uner.edu.ar

ARK: <https://id.caicyt.gov.ar/ark:/s22504559/r52mjhe1t>

Resumen

Este proyecto se enfoca en el estudio y desarrollo de técnicas de procesamiento, modelado y análisis de señales biomédicas, considerando su naturaleza no estacionaria y no lineal. Las metodologías tradicionales suelen ignorar estas características, por lo que es necesario diseñar herramientas adaptadas a estos sistemas. Se plantea que las señales biomédicas deben analizarse con métodos que modelen adecuadamente su comportamiento o sean completamente adaptativos, combinándolos con técnicas de aprendizaje automático para mejorar la simulación, clasificación, segmentación y reducción de ruido.

Será de interés la aplicación de aprendizaje profundo y medidas de transferencia de información para la clasificación de señales relacionadas con el sueño. Estas herramientas han demostrado ser útiles en el procesamiento de señales electroencefalográficas y polisomnográficas, facilitando la estadificación del sueño y la identificación de eventos de interés diagnóstico.

Además, se busca fortalecer la formación de recursos humanos mediante becas e impulsar la consolidación de un grupo de investigación en TICs, especialmente en procesamiento de señales biomédicas. Esto se desarrolla en el contexto del Instituto de Investigaciones y Desarrollo en Bioingeniería y Bioinformática (CONICET-UNER), contribuyendo al avance del análisis de señales médicas con enfoques innovadores basados en teoría de la información y aprendizaje profundo.

Palabras Clave: Aprendizaje profundo; Señales biomédicas; Teoría de la información

Objetivos Propuestos y Cumplidos

Objetivos Generales:

1. Contribuir al desarrollo de técnicas de procesamiento y análisis de señales reales, principalmente ligadas a problemas biomédicos, en condiciones de ruido, no linealidad o no estacionariedad.
2. Consolidar el desarrollo de grupos de trabajo interdisciplinarios a nivel nacional e internacional en la temática motivo del proyecto.
3. Formar recursos humanos en el análisis de señales no estacionarias y procedentes de sistemas no lineales.

Objetivos específicos:

Las aplicaciones estarán enfocadas en señales biomédicas, principalmente aquellas relacionadas con los registros poligráficos durante el sueño (electroencefalograma, oximetría de pulso, electrocardiograma, señales respiratorias en general), no siendo éstas excluyentes. A pesar de sus diferencias, el análisis y tratamiento de estas señales presentan desafíos similares. Por tal motivo el proyecto propuesto será desarrollado conforme a los tres ejes problemáticos siguientes:

- I. No estacionariedad: análisis, procesamiento y modelización de señales variantes en el tiempo.
- II. No linealidad: desarrollo y mejora de técnicas que permitan abordar señales provenientes de sistemas no lineales.
- III. Extracción de la información oculta en las señales.

Para ello consideraremos los siguientes objetivos específicos:

1. Representar, caracterizar y clasificar señales.
2. Extraer características de utilidad para la clasificación, caracterización o segmentación.
3. Diseñar métodos basados en aprendizaje maquinal profundo para el análisis de señales biomédicas.
4. Proponer herramientas de teoría de la información para abordar señales no estacionarias.

Como puede observarse en las publicaciones logradas en este proyecto, los objetivos generales y específicos han sido alcanzados.

Marco Teórico y Metodológico

Aprendizaje profundo aplicado a señales

Las redes neuronales recurrentes (RNR) son un tipo de redes neuronales especialmente diseñadas para tratar con series temporales. Hoy en día se utilizan principalmente en aplicaciones de procesamiento del lenguaje natural. Si bien la estructura de las RNR era conocida, tuvo un gran avance diez años antes que la revolución del deep learning con la introducción de las Long Short-Term Memory neural networks (LSTM)

[1]. Esto permitió abordar series temporales incluso de longitud variable, y se aplicó a predicción de series temporales e incluso a texto y música: señales donde existe algún tipo de estructura temporal. Incluso permitió la creación de modelos generativos. Una neurona de una red neuronal LSTM consta de una célula, una puerta de entrada, una puerta de salida, y una puerta de olvido (esta última añadida posteriormente [2]), y reducen el problema habitual de las RNR: el gradiente de fuga, o “vanishing gradient problem”, responsable de que el entrenamiento de las redes recurrentes cese debido a los pequeñísimos valores que toma el gradiente en ciertos casos [1]. Otro elemento fundamental para reducir este problema ha sido el uso de funciones rectificadoras (ReLU) como función de activación [3].

También en 1997 se propusieron las LSTM bidireccionales, para atacar los casos donde toda la secuencia de datos de entrada está disponible (off-line) [4]. En este caso se entrenan dos LSTM, una con los datos en el orden normal y otra con los datos en el orden inverso. Esto provee un contexto adicional a la red y como resultado se obtienen resultados más rápidamente e incluso con mejor desempeño.

Más cerca de nuestros días, entre un gran número de versiones simplificadas de las LSTM, surgieron las redes conocidas como “Gated Recurrent Units” (GRUs) [5], similar a las LSTM pero sin una puerta de salida, lo que trae como consecuencia un menor número de parámetros para entrenar. Si bien se han encontrado desempeños similares a las LSTM, esta simplificación generalmente conlleva también un desempeño más acotado según ha sido mostrado en 2018 [6], aunque en ciertos conjuntos de datos no demasiado grandes alcanza a mejorar los resultados. Como estamos acostumbrados a ver en aprendizaje maquina, la arquitectura que mejor funciona depende del problema abordado.

Las redes recurrentes en general, y en particular las LSTM y sus variantes, son de gran interés en el procesamiento de señales, dada su capacidad de “traducir” secuencias en secuencias. En nuestro grupo hemos propuesto una herramienta que nos ha permitido determinar el estado de vigilia de un sujeto (despierto o dormido), contando solamente con una serie temporal de su frecuencia cardíaca obtenida de manera muy aproximada (mediante un oxímetro de pulso) [7], trabajo sobre el cual más adelante hablaremos con más detalle.

En 2017 investigadores de la empresa Google produjeron un avance muy importante en el campo de las redes dedicadas al procesamiento secuencia a secuencia: las redes basadas en atención [8]. Diseñadas para procesamiento de lenguaje natural, más precisamente para traducción de textos, esta nueva arquitectura llamada Transformer es mucho más paralelizable lo que redundó en mucho menos tiempo de entrenamiento. A diferencia de las RNR, los Transformers no necesitan procesar datos secuenciales en orden, característica que le permite la alta paralelización. Esta herramienta está causando una verdadera revolución en el campo del procesamiento del lenguaje natural, al punto de que el modelo de lenguaje conocido como “Generative Pre-trained Transformer 3” (GPT-3) [9], creado por OpenAI (<https://openai.com/blog/openai-api>), es capaz de producir texto que resulta muy difícil de distinguir de uno escrito por una persona. Este modelo cuenta con 175 mil millones de parámetros, publicado en mayo de 2020, y como indica el título del artículo que lo presenta, demuestra que los modelos de lenguajes aprenden con pocos intentos. Este modelo, ya entrenado en sus miles de millones de parámetros, puede ajustarse con pocos ejemplos (digamos 4 o 5) y actuar como un traductor de un idioma a otro, resumir texto, o hasta programar en un lenguaje de programación dado, entre muchas tareas más.

En las últimas décadas se ha desarrollado un interés particular en la aplicación de técnicas no lineales para el estudio de series temporales, especialmente las de origen biomédico, y a la fecha continúa siendo campo de fructíferas aplicaciones en el área de la bioingeniería. Esta tendencia es producto de diversos estudios que confirman las propiedades no lineales de los sistemas que producen las señales biomédicas [10]. Además, bajo la mirada de métodos basados en hipótesis de linealidad (clásicos), este tipo de series temporales puede ser confundido con dinámicas de naturaleza estocástica, lo cual dificulta su estudio y modelado. Las teorías del caos y de la información proveen varias herramientas para el análisis de dinámicas no lineales. Uno de estos conceptos es la entropía, que cuantifica la cantidad de información generada por un sistema dinámico durante su evolución temporal [11]. Sabemos que en la naturaleza los sistemas dinámicos complejos están compuestos por muchas partes y es la interacción entre las partes la que determina su evolución. Un caso sencillo es el cuerpo humano, compuesto por varios sistemas fisiológicos distintos pero conectados. Este flujo de información constante nos permite pensar que existe un subsistema donde se genera la información y un sub-sistema que recibe esa información, planteando una relación causal entre ellos. Por esto, para conocer en profundidad el funcionamiento de un sistema complejo es necesario poder establecer y medir las relaciones causales entre sus partes.

El concepto de causalidad necesita de una medida que cuantifique dos cosas: la fuerza del flujo de información entre sistemas y la dirección. En el año 2000 Schreiber y Paluš [11,12] proponen, de forma independiente, la Entropía de Transferencia (TE). Esta medida es capaz de cuantificar la cantidad de información transferida desde un proceso $X = \{X_t\}$ (fuente) a un proceso $Y = \{Y_t\}$ (objetivo) y se puede definir como [11]:

$$T_{X \rightarrow Y} = H(Y_t | Y_{t-\tau}) - H(Y_t | Y_{t-\tau}, X_{t-\tau}),$$

donde $H(\cdot | \cdot)$ es la entropía condicional de Shannon. En palabras simples, $T_{X \rightarrow Y}$ mide cantidad de información contenida en las muestras pasadas del proceso $X(X_{t-\tau})$ sobre el estado actual del proceso $Y(Y_t)$, que no es explicada ya por las muestras pasadas del mismo proceso $Y(Y_{t-\tau})$. El estimador $T_{X \rightarrow Y}$ es igual a cero si los sistemas X y Y son independientes y positivo si la información fluye de X a Y , además no es simétrico ($T_{X \rightarrow Y} \neq T_{Y \rightarrow X}$), lo que permite establecer con precisión la dirección del flujo de información [11]. La TE ha sido ampliamente utilizada en el campo de la econometría para cuantificar causalidad entre series temporales financieras. Se ha empleado en bioingeniería para estudiar el flujo de información entre diversas regiones del cerebro durante actividad cognitiva [15] y para determinar la relación entre el campo magnético terrestre y el clima [16].

Uno de los problemas de la entropía de transferencia es que no es capaz de diferenciar entre causalidad directa e indirecta. Por ejemplo, consideremos tres procesos relacionados de la siguiente manera: $X \rightarrow Z \rightarrow Y$. Es posible ver que el proceso X tiene relación causal directa con el proceso Z y este a su vez se relaciona directamente con el proceso Y . Si calculamos la entropía de transferencia entre el proceso X y el proceso Y , $T_{X \rightarrow Y}$ esta va a sugerir que el proceso X causa al proceso Y . Sin embargo, no es el caso, ya que la relación entre estos procesos no es directa. La Entropía de Transferencia Parcial (PTE) aparece como respuesta a este inconveniente. Podemos definir la PTE como [17]:

$$PTE_{X \rightarrow Y|Z} = H(Y_t | Y_{t-\tau}, Z_{t-\tau}) - H(Y_t | Y_{t-\tau}, X_{t-\tau}, Z_{t-\tau}).$$

La PTE es una medida de la cantidad de información transferida del proceso X al proceso Y removiendo la información que contiene el proceso Z sobre X y Y . Esta medida es la más utilizada para medir causalidad entre redes de nodos o redes de electrodos ya que permite obtener conexiones de causalidad directa [18, 19].

Aplicaciones a señales biomédicas

La aplicación de herramientas de aprendizaje profundo a señales biomédicas unidimensionales está en continua expansión, reportándose 147 papers publicados sólo entre enero de 2018 y octubre de 2019, como se indica en un review de este año [20]. Otro artículo review, también de 2019, presenta un análisis un poco más extendido en el tiempo [21] observándose un crecimiento exponencial de publicaciones relacionadas con esta temática. También en este año se han publicado números especiales de deep learning sobre señales biomédicas [22], aunque suelen estar dominados aún por las aplicaciones en imágenes mediante redes convolucionales. Este impacto del deep learning se ve reflejado en el predominio de las aplicaciones de este tipo en los congresos más prestigiosos, por ejemplo en el congreso más importante sobre procesamiento de señales, International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP), y en las revistas de la especialidad. Algunas aplicaciones recientes que pueden mencionarse incluyen la generación de ECG artificiales [23] utilizando redes generativas adversarias, la clasificación de ondas de EEG mediante LSTM [24], la detección de apneas en series temporales de intervalos con redes residuales [25] o redes convolucionales para estadificación de sueño utilizando frecuencia cardíaca instantánea [26].

En el campo del aprendizaje profundo para el procesamiento de señales (unidimensionales), aún existen dos grandes formas de encarar el problema: mediante redes recurrentes (como por ejemplo en [27]) o mediante redes convolucionales (como puede verse en [28]). En el primero de los casos se tiene en cuenta la evolución temporal de la señal, mientras que en el segundo se suelen utilizar ventanas de señal, sin considerar el contexto. A menudo este último caso se complementa con una representación tiempo-escala o tiempo frecuencia y es esta representación la que se presenta a la red. Esto está cambiando en la actualidad debido al cambio de paradigma que implican las redes basadas en atención e incluso están “invadiendo” el campo de mayor éxito de las redes convolucionales: el procesamiento de imágenes, como puede verse en [29] o en un artículo presentado al congreso International Conference on Learning Representations ICLR 2021, en revisión abierta actualmente (anónimo hasta el momento), titulado An Image is Worth 16x16 Words: Transformers for Image Recognition at Scale y disponible en <https://openreview.net/forum?id=YicbFdNTTy>. Un tema de interés en la actualidad se refiere a las patologías del sueño, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, temática sobre la que hemos estado investigando desde hace varios años, como por ejemplo puede verse en [30]. La calidad del sueño tiene un impacto fundamental en el estado de salud de un sujeto y esto motiva los estudios e investigación sobre el sueño. La correcta clasificación de los diferentes estadios del sueño es necesaria para poder

calcular indicadores de la calidad del sueño, estos brindan criterios objetivos para el diagnóstico de trastornos o patologías del sueño [31,32].

Hasta la fecha, la señal de EEG es la fuente de información más confiable y menos invasiva sobre la dinámica del cerebro que, en un sentido amplio, se puede catalogar como no lineal y de tipo caótica. Por este motivo existen en la literatura diversos estudios que buscan extraer información de la señal de EEG a partir de medidas provenientes de la teoría de la información y de la teoría del caos [33]. Medidas como la Entropía Aproximada (ApEn), la Entropía Muestral (SamPen), el Máximo Exponente de Lyapunov, la Dimensión de Correlación, entre otros; han sido utilizados, en combinación con técnicas de aprendizaje maquina, para clasificar los diferentes estadios del sueño a partir del EEG del sujeto [31,34]. Según los reportes del estado del arte en materia del sueño, existe evidencia de una reducción de la complejidad de la actividad cerebral cuando el sujeto pasa de un estado de vigilia a un estado de sueño profundo, lo que sugiere que la actividad de neuronas cerebrales se va acoplando a medida que el sueño se hace más profundo [33]. Estos resultados muestran que las medidas de complejidad pueden ser utilizadas para segregar los diferentes estadios del sueño. Es importante resaltar que los cálculos de estas medidas de complejidad se realizan a partir de señales de EEG obtenidas de diferentes electrodos y que solo reflejan la actividad local de las diferentes regiones del cerebro.

Recientemente se ha propuesto una manera distinta de clasificar los diferentes estadios del sueño. Este enfoque está basado en medir la transferencia de información entre diferentes regiones del cerebro a medida que el sueño se hace más profundo [35]. Adicionalmente, la adquisición conjunta de la señal de EEG y señales de Electrocardiografía, Electrooculografía y Oximetría, hacen posible estudiar cómo se relaciona la actividad del sistema nervioso central y la actividad periférica del cuerpo durante los estadios del sueño [36]. Por ejemplo, en [37], los autores sugieren que existe una disminución en el flujo de información, entre las regiones prefrontal y posterior del cerebro, cuanto se avanza en los estadios del sueño.

Existen varias medidas de transferencia de información [38,39], entre ellas las dos más utilizadas son la entropía de transferencia (TE) [11] y la entropía de transferencia parcial (PTE) [17]. La entropía de transferencia permite medir el flujo de información dirigida (causalidad) entre dos procesos, la fuente y el objetivo, a partir de sus series temporales. La mayor desventaja de la TE y de la PTE es su alto costo computacional. Para un estudio de polisomnografía normal, donde además de la señal de EEG de varios canales se cuenta con la señal de ECG de varios electrodos, se requiere de días para la estimación de estas medidas y la posterior clasificación de los estadios del sueño. En un trabajo reciente hemos propuesto una alternativa para el cálculo de la TE [40]. Este nuevo algoritmo estima la TE a partir de la complejidad conjunta de Lempel-Ziv [41] y su mayor ventaja es que reduce el tiempo de estimación de la TE de forma considerable.

Nuestra propuesta es extender la metodología del cálculo de la TE a partir de la complejidad de Lempel-Ziv para calcular la PTE. Esto nos permitirá medir las relaciones de causalidad directa entre diferentes regiones del cerebro en un corto periodo de tiempo. Por otro lado, sería posible explorar la relación entre las diferentes regiones del cerebro y la actividad cardíaca. Todo esto con el fin de proveer una medida que permita la clasificación de los estadios del sueño de una forma rápida y eficiente.

Síntesis de resultados y conclusiones.

Los resultados de la investigación durante el proyecto, que fructificaron en artículos científicos publicados, incluyen:

- En colaboración con investigadores de la Universidad Técnica Santa María (Chile), la Universidad de Valparaíso (Chile), la Universidad de Chile, el Hospital General de Massachusetts, (Boston-USA) y la Escuela de Medicina de Harvard (Boston-USA), se realizó un estudio que presenta una implementación de un filtro de Kalman para el filtrado inverso basado en impedancia subglotal (IBIF), que permite estimar de manera continua y no invasiva el flujo de aire glótico a partir de un acelerómetro superficial colocado en el cuello. Los resultados de experimentos de laboratorio utilizando el *Rainbow Passage* muestran que el filtro de Kalman modificado mejora las estimaciones basadas en amplitud para sujetos con hiperfunción vocal fonotraumática en comparación con el IBIF estándar. El filtro de Kalman modificado sugiere una mejor representación de detalles finos en la señal de flujo glótico de referencia, lo que podría ser ventajoso para aplicaciones específicas que requieran mayor adaptabilidad. Puede verse la publicación en: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/1/401>
- En colaboración con investigadores de la Universidad de Boston (Boston-USA), la Universidad de Washington (Seattle-USA) y la Universidad Técnica Santa María (Chile), se desarrolló un modelo denominado LaDIVA, este modelo neurocomputacional que integra el control motor laríngeo basado en fisiología con modelos de producción vocal. Combina el modelo DIVA (control motor del habla) con el modelo de cuerdas vocales *body-cover* para simular respuestas a perturbaciones en la retroalimentación auditiva de la frecuencia fundamental (fo) y generar contornos prosódicos en el habla. Validado con datos de habla típica, LaDIVA demostró capacidad para simular control motor laríngeo reflexivo y adaptativo, mostrando equivalencia motora y robustez ante perturbaciones. Este marco unificado permite investigar efectos causales del control neural en la señal vocal, avanzando en la comprensión de la fisiología de la fonación y trastornos vocales. Los alcances de este proyecto se pueden consultar: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010159>
- Se ha propuesto una metodología para estimar características fisiológicas clave (presión subglótica, presión de colisión de cuerdas vocales y activación muscular laríngea) a partir de vibraciones captadas por un acelerómetro en el cuello, combinando un modelo de producción vocal con aprendizaje automático. Validado con datos de 79 participantes, el método mostró errores bajos en la estimación de presión subglótica (191 Pa) sin necesidad de entrenamiento específico por sujeto. Los resultados demuestran su viabilidad para evaluar la función vocal en entornos clínicos y ambulatorios. Los resultados están publicados en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.732244/full>
- Realizamos un estudio que explora el uso de la Predicción Lineal Ponderada Gaussiana (GLP) para mejorar el filtrado inverso de voz, enfocándose en la estimación del filtro del tracto vocal y la fuente glótica. Se introduce una ven-

tana de atenuación Gaussiana asimétrica centrada en los instantes de cierre glótico (GCIs) para reducir la influencia de las muestras de voz previas a los GCIs, logrando un filtrado inverso en fase casi cerrada. Los métodos GLP simétrico y asimétrico se caracterizan y optimizan utilizando datos de fonación, sintéticos y naturales, mostrando que la ventana asimétrica mejora el filtrado inverso respecto al método simétrico. Aunque ligeramente inferior al filtrado inverso en fase casi cerrada, la simplicidad y robustez de los métodos GLP los posicionan como técnicas atractivas y prácticas para aplicaciones de filtrado inverso de voz. Más resultados sobre este estudio se pueden ver en <https://doi.org/10.1016/j.specom.2024.103057>

- Se desarrolló una metodología para la evaluación objetiva de la salud vocal mediante métodos computacionales para superar la subjetividad y variabilidad interprofesional de los enfoques tradicionales basados en la percepción clínica. Se proponen dos sistemas automatizados: uno para la clasificación de voces según su periodicidad (tipificación vocal) y otro para evaluar seis aspectos de la calidad vocal según el protocolo CAPE-V. Los resultados demuestran que los métodos propuestos son prometedores para emular tareas subjetivas de evaluación vocal con un alto grado de precisión y consistencia. <https://ieeexplore.ieee.org/document/9783160>
- Abordamos el problema del subdiagnóstico de los trastornos del sueño mediante el desarrollo de un método de clasificación de etapas de sueño (despierto o dormido) utilizando únicamente señales de frecuencia cardíaca (HR) obtenidas de un pulsioxímetro, un dispositivo portátil, económico y accesible. En este sentido se hicieron 2 propuestas metodológicas que desembocaron en 2 publicaciones: La primera emplea una red neuronal recurrente con dos capas de unidades recurrentes bidireccionales (GRUs) y una capa softmax para la clasificación (<https://doi.org/10.1195016/j.bspc.2020.102>). La segunda propone una arquitectura de red que combina redes neuronales convolucionales y transformadores basados en mecanismos de atención (<https://doi.org/10.1016/j.jocs.2021.101544>). Los resultados son comparables a los de algoritmos de vanguardia que utilizan señales más complejas (excepto EEG), demostrando la efectividad del enfoque para monitorear el sueño de manera no invasiva.
- En conjunto con un investigador del IMAL (Santa Fe) y con el médico psiquiatra Juan M. Díaz López del Instituto Argentino de Ciencias de la Conducta (IACCo), Córdoba, Argentina, realizamos un estudio para proponer una metodología basada en la Entropía de Transferencia para analizar el flujo de información entre los hemisferios cerebrales durante estados de reposo con ojos abiertos (EO) y cerrados (EC). Los resultados son consistentes con estudios previos, demuestran que la metodología es efectiva para diferenciar dinámicas cerebrales entre EO y EC, siendo aplicable en entornos clínicos con equipos estándar. Se puede consultar en: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105181>
- En colaboración con el grupo LIMH del IBB, se presenta un marco novedoso para analizar la relación entre la posición del pie y los ángulos de las articulaciones de la extremidad inferior durante la marcha normal, utilizando información mutua. Se emplea el algoritmo MINE para cuantificar la dependencia no lineal entre estas variables, abordando el problema de sobreajuste con una

metodología simple. Los resultados muestran que la dependencia estadística entre la altura del dedo del pie y los ángulos articulares es simétrica en sujetos sanos, siendo el ángulo de la rodilla ipsilateral el predictor más confiable de la altura del dedo. Se propone un perfil de referencia de información mutua para comparar esta relación en condiciones patológicas, lo que podría mejorar el análisis de la marcha y contribuir a la investigación biomecánica y aplicaciones clínicas. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2024.106150>

- Se implementó un nuevo test simplificado para detectar somnolencia diurna excesiva (EDS), comparándolo con el test OSLER. Los resultados muestran una sensibilidad del 100%, especificidad del 61%, y un área bajo la curva ROC de 0.81, indicando una buena concordancia con el test OSLER. El método es prometedor para detectar EDS sin necesidad de infraestructura compleja o personal especializado. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8340892/>

Indicadores de producción.

Los resultados del proyecto se han plasmado durante el período informado en:

- Diez (10) publicaciones en revistas científicas indexadas en Thomson Reuters con referato internacional y buen factor de impacto en el área.
- Dos (2) publicaciones de artículo completo en proceeding de congresos internacionales con referato.
- Tres (3) publicaciones de artículo completo en proceedings de congresos nacionales.

Publicaciones en revistas científicas internacionales indexadas con referato:

1. J. P. Cortés, G. A. Alzamendi, A. J. Weinstein, J. I. Yuz, V. M. Espinoza, D. D. Mehta, R. E. Hillman, M. Zañartu. "Kalman Filter Implementation of Subglottal Impedance-Based Inverse Filtering to Estimate Glottal Airflow during Phonation", *Applied Sciences* (2022) 12(1), 401; <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/1/401>
2. J. M. Miramont, M. A. Colominas and G. Schlotthauer. "Emulating perceptual evaluation of voice using Scattering Transform based features," *IEEE/ACM Transactions on Audio, Speech, and Language Processing* (2022) <https://ieeexplore.ieee.org/document/9783160>
3. Casal, Ramiro, Leandro E. Di Persia, and Gastón Schlotthauer. "Temporal convolutional networks and transformers for classifying the sleep stage in awake or asleep using pulse oximetry signals." *Journal of Computational Science* (2022): 101544. <https://doi.org/10.1016/j.jocs.2021.101544>
4. E. J. Ibarra, J. Parra, G. A. Alzamendi, J. P. Cortés, V. M. Espinoza, D. D. Mehta, R. E. Hillman and M. Zañartu. "Estimation of subglottal pressure, vocal fold collision pressure, and intrinsic laryngeal muscle activation from neck-surface vibration using a neural network framework and a voice production model", *Frontiers in Physiology, section Computational Physiology and Medicine* (2021) Vol 12, pp. 1419. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.732244/full>
5. Larrateguy, Luis Darío, Carlos M. Pais, Luis I. Larrateguy, Santiago D. Larrateguy, Gaston Schlotthauer. "Simplified sleep resistance test for daytime sleepiness

- detection,” *Sleep Science* 14, no. 2 (2021): 164-168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8340892/>
6. Casal, Ramiro, Leandro E. Di Persia, and Gastón Schlotthauer. “Classifying sleep-wake stages through recurrent neural networks using pulse oximetry signals.” *Biomedical Signal Processing and Control* 63 (2021): 102195. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102195>
 7. Weerathunge, Hasini R., Gabriel A. Alzamendi, Gabriel J. Cler, Frank H. Guenther, Cara E. Stepp, and Matías Zañartu. “LaDIVA: A neurocomputational model providing laryngeal motor control for speech acquisition and production.” *PLOS Computational Biology* 18, no. 6 (2022): e1010159. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010159>
 8. Restrepo, J. F., Mateos, D. M., & López, J. M. D. (2023). A Transfer entropy-based methodology to analyze information flow under eyes-open and eyes-closed conditions with a clinical perspective. *Biomedical Signal Processing and Control*, 86, 105181. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105181>
 9. Zalazar, I. A., Alzamendi, G. A., & Schlotthauer, G. (2024). Symmetric and asymmetric Gaussian weighted linear prediction for voice inverse filtering. *Speech Communication*, 159, 103057. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2024.103057>
 10. Restrepo, J. F., Riveras, M., Schlotthauer, G., & Catalfamo, P. (2024). Mutual information between joint angles and toe height in healthy subjects. *Biomedical Signal Processing and Control*, 93, 106150. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2024.106150>

Publicaciones de artículos completos en proceedings de congresos internacionales con referato:

1. Iván A. Zalazar, Gabriel A. Alzamendi, Matías Zañartu, Gastón Schlotthauer, “Correntropy-based linear prediction for voice inverse filtering,” *Proc. SPIE 12567, 18th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*, 1256715 (6 March 2023); <https://doi.org/10.1117/12.2669810>
2. R. Casal, L. E. Di Persia and G. Schlotthauer, “Automatic sleep staging from pulse oximeter using RNN,” *2021 29th European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, Dublin, Ireland, 2021, pp. 965-969, doi: <https://doi.org/10.23919/EUSIPCO54536.2021.9616157>

Publicaciones de artículos completos en proceedings de congresos nacionales con referato:

1. M. Levrino, J. F. Restrepo y G. Schlotthauer, “Apoyo en la detección de apnea del sueño mediante aprendizaje profundo” in *Congress proceedings: Jornadas Argentinas de Informática - JAIIO 20 CABA*, Argentina, 2024.
2. Breggia, Bruno M., and Juan F. Restrepo. “Estimation of Mutual Information between Pairs of Biomechanical Signals with Neural Networks.” *2023 XX Workshop on Information Processing and Control (RPIC)*. IEEE, 2023. <https://doi.org/10.1109/RPIC59053.2023.10530668>
3. I. A. Zalazar, G. A. Alzamendi and G. Schlotthauer, “Gaussian-weighted voice inverse filtering: Effects of varying the attenuation window parameters on the glottal source estimation,” *2021 XIX Workshop on Information Proces-*

sing and Control (RPIC), SAN JUAN, Argentina, 2021, pp. 1-6, doi: <https://doi.org/10.1109/RPIC53795.2021.9648500>

Bibliografía

- [1] S. Hochreiter and J. Schmidhuber, "Long short-term memory," *Neural computation*, vol. 9, no. 8, pp. 1735-1780, 1997.
- [2] F. A. Gers, J. Schmidhuber, and F. Cummins, "Learning to forget: Continual prediction with LSTM," *IDSIA-01-99, Tech. Rep.*, 1999.
- [3] R. H. Hahnloser, R. Sarpeshkar, M. A. Mahowald, R. J. Douglas, and H. S. Seung, "Digital selection and analogue amplification coexist in a cortex-inspired silicon circuit," *Nature*, vol. 405, no. 6789, pp. 947-951, 2000.
- [4] M. Schuster and K. K. Paliwal, "Bidirectional recurrent neural networks," *IEEE transactions on Signal Processing*, vol. 45, no. 11, pp. 2673-2681, 1997.
- [5] K. Cho, B. Van Merriënboer, C. Gulcehre, D. Bahdanau, F. Bougares, H. Schwenk, and Y. Bengio, "Learning phrase representations using RNN encoder-decoder for statistical machine translation," *arXiv preprint arXiv:1406.1078*, 2014.
- [6] G. Weiss, Y. Goldberg, and E. Yahav, "On the practical computational power of finite precision RNNs for language recognition," *arXiv preprint arXiv:1805.04908*, 2018.
- [7] R. Casal, L. E. Di Persia, and G. Schlotthauer, "Classifying sleep-wake stages through recurrent neural networks using pulse oximetry signals," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 63, p. 102195, 2021.
- [8] A. Vaswani, N. Shazeer, N. Parmar, J. Uszkoreit, L. Jones, A. N. Gomez, Ł. Kaiser, and I. Polosukhin, "Attention is all you need," in *Advances in neural information processing systems*, 2017, pp. 5998-6008.
- [9] T. B. Brown, B. Mann, N. Ryder, M. Subbiah, J. Kaplan, P. Dhariwal, A. Neelakantan, P. Shyam, G. Sastry, A. Askell et al., "Language models are few-shot learners," *arXiv preprint arXiv:2005.14165*, 2020.
- [10] O. Faust and M. G. Bairy, "Nonlinear Analysis of Physiological Signals: A Review," *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, vol. 12, no. 04, p. 1240015, sep 2012.
- [11] T. Schreiber, "Measuring information transfer," *Physical Review Letters*, vol. 85, no. 2, pp. 461-464, 2000.
- [12] M. Paluš, V. Komárek, Z. Hrnčíř, and K. Štěrbová, "Synchronization as adjustment of information rates: Detection from bivariate time series," *Physical Review E*, vol. 63, no. 4, p. 046211, mar 2001.
- [13] R. Marschinski and H. Kantz, "Analysing the information flow between financial time series," *European Physical Journal B*, vol. 30, no. 2, pp. 275-281, 2002.
- [14] Y. Teng and P. Shang, "Transfer entropy coefficient: Quantifying level of information flow between financial time series," *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 469, pp. 60-70, 2017.
- [15] M. H. I. Shovon, N. Nandagopal, R. Vijayalakshmi, J. T. Du, and B. Cocks, "Directed connectivity analysis of functional brain networks during cognitive activity using transfer entropy," *Neural Processing Letters*, vol. 45, no. 3, pp. 807-824, 2017.
- [16] S. Campuzano, A. De Santis, F. J. Pavón-Carrasco, M. L. Osete, and E. Qamili, "New perspectives in the study of the Earth's magnetic field and climate connection: The use of transfer entropy," *PloS one*, vol. 13, no. 11, p. e0207270, 2018.

- [17] A. Papan, D. Kugiumtzis, and P. G. Larsson, "Detection of direct causal effects and application to epileptic electroencephalogram analysis," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 22, no. 9, 2012.
- [18] A. Papan, C. Kyrtsov, D. Kugiumtzis, and C. Diks, "Detecting causality in non-stationary time series using partial symbolic transfer entropy: evidence in financial data," *Computational economics*, vol. 47, no. 3, pp. 341-365, 2016.
- [19] D. J. Harmah, C. Li, F. Li, Y. Liao, J. Wang, W. M. Ayedh, J. C. Bore, D. Yao, W. Dong, and P. Xu, "Measuring the non-linear directed information flow in schizophrenia by multivariate transfer entropy," *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 13, 2019.
- [20] B. Rim, N.-J. Sung, S. Min, and M. Hong, "Deep learning in physiological signal data: A survey," *Sensors*, vol. 20, no. 4, p. 969, 2020.
- [21] R. Zemouri, N. Zerhouni, and D. Racoceanu, "Deep learning in the biomedical applications: Recent and future status," *Applied Sciences*, vol. 9, no. 8, p. 1526, 2019.
- [22] T. Hu, L. Liu, and W. Si, "Special issue on deep learning in biomedical signal and medical image processing," *Multimedia Tools and Applications*, pp. 1-1, 2020.
- [23] N. Wulan, W. Wang, P. Sun, K. Wang, Y. Xia, and H. Zhang, "Generating electrocardiogram signals by deep learning," *Neurocomputing*, 2020.
- [24] S. Kumar, A. Sharma, and T. Tsunoda, "Brain wave classification using long short-term memory network based optical predictor," *Scientific reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1-13, 2019.
- [25] L. Wang, Y. Lin, and J. Wang, "A rr interval based automated apnea detection approach using residual network," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 176, pp. 93-104, 2019.
- [26] N. Sridhar, A. Shoeb, P. Stephens, A. Kharbouch, D. B. Shimol, J. Burkart, A. Ghoreyshi, and L. Myers, "Deep learning for automated sleep staging using instantaneous heart rate," *NPJ digital medicine*, vol. 3, no. 1, pp. 1-10, 2020.
- [27] Z. Che, S. Purushotham, K. Cho, D. Sontag, and Y. Liu, "Recurrent neural networks for multivariate time series with missing values," *Scientific reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1-12, 2018.
- [28] J. Gao, H. Zhang, P. Lu, and Z. Wang, "An effective LSTM recurrent network to detect arrhythmia on imbalanced ECG dataset," *Journal of healthcare engineering*, vol. 2019, 2019.
- [29] M. Chen, A. Radford, R. Child, J. Wu, H. Jun, P. Dhariwal, D. Luan, and I. Sutskever, "Generative pretraining from pixels," in *Proceedings of the 37th International Conference on Machine Learning*, 2020.
- [30] G. Schlotthauer, L. E. Di Persia, L. D. Larrateguy, and D. H. Milone, "Screening of obstructive sleep apnea with empirical mode decomposition of pulse oximetry," *Medical engineering physics*, vol. 36, no. 8, pp. 1074-1080, 2014.
- [31] D. Zhao, Y. Wang, Q. Wang, and X. Wang, "Comparative analysis of different characteristics of automatic sleep stages," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 175, pp. 53-72, 2019.
- [32] X. Li, L. Cui, S. Tao, J. Chen, X. Zhang, and G.-Q. Zhang, "Hyclasss: a hybrid classifier for automatic sleep stage scoring," *IEEE journal of biomedical and health informatics*, vol. 22, no. 2, pp. 375-385, 2017.
- [33] R. J. Chang, Y. Liu, Q. P. Chen, and J. Wang, "Sleep electroencephalogram analysis based on symbolic transfer entropy," *Advanced Materials Research*, vol. 765-767, pp. 2678-2681, 2013.

- [34] J. K. Paul, T. Iype, R. Dileep, Y. Hagiwara, J. W. Koh, and U. R. Acharya, "Characterization of fibromyalgia using sleep eeg signals with nonlinear dynamical features," *Computers in biology and medicine*, vol. 111, p. 103331, 2019.
- [35] J. MIN and J. WANG, "Analysis of Sleep Signals Based on Permutation Symbolic Transfer Entropy," in *Proceedings of the 3rd Annual International Conference on Electronics, Electrical Engineering and Information Science (EEEIS 2017)*, no. Iceeac. Atlantis Press, 2017, pp. 346-352.
- [36] O. Faust, H. Razaghi, R. Barika, E. J. Ciaccio, and U. R. Acharya, "A review of automated sleep stage scoring based on physiological signals for the new millennia," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 176, pp. 81-91, 2019.
- [37] R. Khanal, "Brain connectivity during different sleep stages using eeg and nirs." Ph.D. dissertation, Flinders University, College of Science and Engineering., 2019.
- [38] A. Krakovská, J. Jakubík, M. Chvosteková, D. Coufal, N. Jajcay, and M. Paluš, "Comparison of six methods for the detection of causality in a bivariate time series," *Physical Review E*, vol. 97, no. 4, p. 042207, 2018.
- [39] A. Krakovská, J. Jakubík, H. Budáčová, and M. Holeciová, "Causality studied in reconstructed state space. Examples of uni-directionally connected chaotic systems," *arXiv preprint arXiv:1511.00505*, pp. 1-41, 2015.
- [40] J. F. Restrepo, D. M. Mateos, and G. Schlotthauer, "Transfer entropy rate through lempel-ziv complexity," *Physical Review E*, vol. 101, no. 5, p. 052117, 2020.
- [41] S. Zozor, P. Ravier, and O. Buttelli, "On Lempel-Ziv complexity for multidimensional data analysis," *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 345, no. 1-2, pp. 285-302, 2005.
- [42] A. Kraskov, H. Stögbauer, and P. Grassberger, "Estimating mutual information," *Phys. Rev. E*, vol. 69, no. 6, p. 16, 2004.
- [43] C. Bandt and B. Pompe, "Permutation entropy: a natural complexity measure for time series," *Physical Review Letters*, vol. 88, no. 17, p. 174102, 2002.
- [44] R. B. Berry, R. Brooks, C. E. Gamaldo, S. M. Harding, C. Marcus, B. V. Vaughn et al., "The AASM manual for the scoring of sleep and associated events," *Rules, Terminology and Technical Specifications*, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine, vol. 176, p. 2012, 2012.
- [45] M. Radha, P. Fonseca, A. Moreau, M. Ross, A. Cerny, P. Anderer, X. Long, and R. M. Aarts, "Sleep stage classification from heart-rate variability using long short-term memory neural networks," *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1-11, 2019.
- [46] S. F. Quan, B. V. Howard, C. Iber, J. P. Kiley, F. J. Nieto, G. T. O'Connor, D. M. Rapoport, S. Redline, J. Robbins, J. M. Samet et al., "The sleep heart health study: design, rationale, and methods," *Sleep*, vol. 20, no. 12, pp. 1077-1085, 1997.
- [47] R. Casal and G. Schlotthauer, "Sleep detection in heart rate signals from photoplethysmography," in *2017 XVII workshop on information processing and control (RPIC)*. IEEE, 2017, pp. 1-6.
- [48] R. Casal, L. E. Di Persia, and G. Schlotthauer, "Sleep-wake stages classification using heart rate signals from pulse oximetry," *Heliyon*, vol. 5, no. 10, p. e02529, 2019.
- [49] K. A. I. Aboalayon, M. Faezipour, W. S. Almuhammadi, and S. Moslehpour, "Sleep stage classification using eeg signal analysis: a comprehensive survey and new investigation," *Entropy*, vol. 18, no. 9, p. 272, 2016.
- [50] J. F. Restrepo and G. Schlotthauer, "Invariant measures based on the u-correlation integral: an application to the study of human voice," *Complexity*, vol. 2018, 2018.

PID6228

Denominación del Proyecto

Técnicas no lineales y de aprendizaje profundo aplicadas al procesamiento de señales biomédicas

Director

Gastón Schlotthauer

Codirector

Juan Felipe Restrepo Rincoar

Unidad de Ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería

Contacto

gaston.schlotthauer@uner.edu.ar

Cátedra/s, área o disciplina científica

Laboratorio de Señales y Dinámicas no Lineales. Ingeniería Biomédica

Integrantes del proyecto

Docentes UNER: Gabriel Alejandro Alzamendi; Ramiro Casal; Marcelo Alejandro Colominas; Juan Manuel Miramont. Joaquín Victorio Ruiz; Iván Zalazar. Becaria: Micaela Levrino

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

26/04/2021 - 25/04/2024

Aprobación del Informe Final por Resolución C.S. N° 200/25 (04-07-2025)