

Evaluación de Terapias Acústicas en Pacientes con Acúfeno: Análisis de Conectividad en Potenciales Relacionados a Eventos

A. Álvarez-Terriquez^{1*}, R. A. Salido-Ruiz¹, D. I. Ibarra-Zárate²

¹Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

²Escuela de Ingeniería y Ciencias, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

* andres.alvarez@alumnos.udg.mx

Abstract— The application of acoustic therapies in the treatment of patients with tinnitus is increasingly common. The main objective of these therapies is to restore the behavior of the brain pathways and structures involved in the sense of hearing to their normal condition. Brain electrical activity (EEG) is analyzed as it is one of many tools that have been used to study the underlying mechanisms of tinnitus. In this work, some characteristics that allow the detection of changes in brain connectivity 8 weeks after starting therapy in some acoustic therapies are presented. The auditory discrimination therapy or ADT, not only presented changes in the brain connectivity of the subjects who received it, but also the graph metrics used as feature values to measure this connectivity were close to the values presented in the control subjects. In the other hand, the tinnitus retraining therapy TRT, also presented changes in brain connectivity; however, the graph metrics used as feature values to measure this connectivity were not close to the values presented in the control subjects.

Palabras clave— Acúfeno, ADT, Binaural, Coherencia, EAE, EEG, Terapia Acústica, TRT.

I. INTRODUCCIÓN

El acúfeno es un padecimiento descrito como la percepción de un sonido (similar al tono de un silbido, campana o zumbido), en ausencia de una fuente externa que lo esté generando [1, 2, 3]. Aproximadamente del 5-17% de la población mundial padece de un grado de acúfeno [4]. Las principales causas asociadas a la generación de este padecimiento son debido a lesiones en la cóclea, pérdida súbita de la audición, administración de medicamentos ototóxicos, problemas neurovasculares, factores emocionales y angustia, traumatismos craneales, exposición a ruidos intensos y el envejecimiento [3, 5, 6].

Al día de hoy, muchos investigadores han hecho grandes esfuerzos para entender los mecanismos subyacentes de este padecimiento a través de una variedad de métodos y herramientas. Una de las herramientas más utilizadas es la técnica de la Electroencefalografía (EEG), que gracias a la gran resolución temporal que nos ofrece, se ha estudiado el comportamiento del padecimiento de acúfeno para identificar diferencias entre un individuo con esta condición, de una persona sana [6, 7].

Dentro de los diferentes enfoques utilizados para el estudio del acúfeno se ha implementado el análisis de la

conectividad funcional. Algunos estudios han reportado que en el padecimiento de acúfeno existe un comportamiento anormal en la comunicación entre neuronas (sincronía) y tasas de descarga espontáneas en los centros del sistema auditivo y no auditivos [9, 10]. En otro estudio reportaron que la actividad asociada a la banda alfa presenta una reducción en regiones temporales, mientras que en las bandas delta y gamma existe un incremento en su actividad en regiones cerebrales como el área temporal derecha y frontal izquierdo [11].

Hoy en día no existe un tratamiento o terapia que cure el padecimiento del acúfeno. Sin embargo, en las últimas décadas se han desarrollado una gran variedad de terapias con la finalidad de reducir la percepción del acúfeno o habituar a la persona a éste; buscando que pueda desempeñarse de forma adecuada en sus actividades [12]. Entre los diferentes tratamientos disponibles, las terapias acústicas han mostrado un buen desempeño. Estas terapias buscan principalmente restablecer el comportamiento de las vías y estructuras cerebrales involucradas en el sentido de la audición a su condición normal [10, 13]. La evaluación del desempeño de las terapias acústicas se ha realizado con más frecuencia mediante el uso de herramientas como cuestionarios, Escalas Visuales Análogas (EVA) y pruebas de audiometría de tono puro [14]. Desafortunadamente, estos métodos son considerados como subjetivos, ya que los resultados obtenidos dependen de lo expresado por parte de los pacientes, lo que puede llevar a resultados poco precisos al momento de evaluar las terapias utilizadas.

Por esta razón, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar de forma cuantitativa el desempeño de cuatro terapias acústicas (reentrenamiento de acúfeno (*Tinnitus Retraining Therapy*, TRT), discriminación auditiva (*Auditory Discrimination Therapy*, ADT), ambiente acústico enriquecido (*Enriched Acoustic Environment*, EAE) y terapia binaural) en la generación de cambios en la comunicación neuronal debido a la plasticidad cerebral. Por ello la evaluación es realizada desde el punto de vista de la conectividad cerebral funcional basado en el cálculo de coherencia sobre los datos de EEG adquiridos de pacientes con acúfeno que recibieron estas terapias. A partir del procesamiento de este tipo de bioseñales y su caracterización se busca identificar el efecto que tuvieron las terapias

acústicas sobre los pacientes con acúfeno, principalmente buscando cambios en la actividad cerebral de regiones de la corteza cerebral y sincronía entre éstas para bandas de frecuencia en específicas.

II. METODOLOGÍA

A. Participantes

Se utilizó la base de datos generada por [3], la cual cuenta con registros de EEG adquiridos en pacientes con acúfeno y sujetos sanos que recibieron una terapia acústica y sonido relajante, respectivamente, para el tratamiento de su acúfeno y evaluar las terapias utilizadas. Además, algunos pacientes con acúfeno recibieron como terapia el sonido relajante, esto para confirmar que las terapias utilizadas generaron un cambio en la condición de los pacientes debido a éstas y descartar el efecto placebo. La base de datos está conformada por seis grupos: cuatro grupos están constituidos por pacientes con acúfeno y se asignó una terapia acústica para su tratamiento (grupos TRT, ADT, EAE y Binaural); y dos grupos más, uno conformado por pacientes con acúfeno (grupo placebo) y otro por sujetos sanos (grupo control) que recibieron como terapia un sonido relajante. La selección de los pacientes fue con base en las características del acúfeno percibido, donde principalmente se excluyeron individuos que, debido a la presencia de otitis, tumores del ángulo pontocerebeloso, patologías psiquiátricas, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso o epilepsia, generaron la percepción del acúfeno. Los individuos que participaron en el estudio fueron tanto hombres como mujeres que reportaron ser mayores de edad (18 años o más).

B. Registros de electroencefalografía

Los participantes del estudio recibieron diariamente por una hora la terapia acústica designa durante un periodo de ocho semanas. Al inicio del estudio y en las semanas 3, 5 y 8, se registró la actividad electroencefalográfica de los participantes a través de diferentes enfoques: actividad espontánea con ojos abiertos y ojos cerrados, sesión pasiva, sesión activa y terapia acústica. Los registros de EEG utilizados en este trabajo corresponden a los adquiridos en las semanas 1 y 8 mediante el enfoque pasivo. Este tipo de registros contiene las respuestas de potenciales evocados resultantes de la presentación de un estímulo auditivo con duración de un segundo durante la adquisición de los registros, el cual fue presentado periódicamente con intervalos de silencio de 2.5 segundos entre estímulos mientras el individuo mantenía sus ojos cerrados. Se contó con un total de 142 registros de EEG, de los cuales 18 corresponde a pacientes del grupo ADT, 30 al grupo TRT, 28 al grupo EAE, 28 al grupo Binaural, 16 al grupo Control y 22 al grupo Placebo.

Los detalles técnicos de adquisición de las señales de EEG de la base de datos pueden ser consultados en [3]. En donde se utilizaron 16 canales (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, C4, T8, P7, Pz, P8, O1 y O2), además de los canales

Cz y A1 como los electrodos para la referencia y tierra del sistema, respectivamente.

C. Preprocesamiento de registros

Se implementó un filtro digital pasa-banda con frecuencias de corte de 0.5 a 80 Hz, esto con el fin de conservar únicamente la información del espectro de frecuencias de interés, el cual es comprendido por la actividad de la banda theta (0.5 – 4 Hz), delta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 13 Hz), beta (13 – 30 Hz) y gamma temprana (30 – 80 Hz). Para la eliminación de artefactos presentes en los registros, se calcularon las componentes independientes (CIs) de los mismos utilizando el algoritmo de identificación ciega de segundo orden (*Second-Order Blind Identification*, SOBI); a través de la herramienta EEGLAB [15]. Las CIs fueron analizadas mediante el complemento ICLLabel, disponible en EEGLAB, para asistirnos en la identificación de componentes artefacto y eliminarlos. Después los potenciales relacionados a eventos (PREs) fueron obtenidos promediando un total de 50 épocas.

D. Análisis de Coherencia

Con el fin de cuantificar posibles cambios en la sincronía de diferentes regiones del cerebro tras haber recibido la terapia designada, se llevó a cabo un análisis de coherencia sobre los PREs obtenidos en pacientes con acúfeno en todo el espectro de frecuencias de interés, así como para las bandas de frecuencias (delta, theta, alfa, beta, gamma y la banda de 0.5-33 Hz). Para esto se calcularon los respectivos coeficientes de coherencia en cada par de electrodos mediante la ecuación (1):

$$C(f)_{xy} = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}, \quad (1)$$

donde f es la frecuencia, $P_{xx}(f)$ y $P_{yy}(f)$ son las densidades de los autoespectros de dos canales x y y de un registro de EEG, y $P_{xy}(f)$ es la densidad del espectro cruzado de ambos canales. De los vectores de coeficientes de coherencia resultantes de cada par de electrodos, se calculó el área bajo la curva [16] en todo el espectro de frecuencia de interés y para las bandas de frecuencia de interés. De este proceso se generaron 21 matrices de coherencia (16x16) para cada uno de los registros.

Posteriormente, para cada una de las matrices generadas se calcularon las métricas de coeficientes de agrupamiento (CA), eficiencia global (EG), eficiencia local (EL) y la distancia del camino característico (DCC) de la red para analizar el comportamiento que reflejan cada una de éstas. Los CA indican que tan agrupado esta un nodo con los demás en la red, la EG es la longitud promedio inversa de la ruta más corta en la red, la EL es la eficiencia global calculada en la vecindad de un nodo y la DCC es la longitud de ruta más corta promedio en la red [17]. Estas métricas son calculadas respectivamente mediante las ecuaciones:

$$CA = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}, \quad (2)$$

$$EG = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij})^{-1}}{n-1}, \quad (3)$$

$$EL = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j, h \in N, j \neq i} (w_{ij} w_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1})^{1/3}}{k_i(k_i-1)}, \quad (4)$$

$$DCC = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j, h \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1}, \quad (5)$$

donde w_{ij} es el peso asociado a la conexión entre el nodo i y j , k_i es el grado del nodo i , t_i es el número de triángulos alrededor del nodo i , d_{ij} es la distancia de la ruta más corta entre los nodos i y j , N es el conjunto de todos los nodos de la red y n es el número de nodos. Cada una de estas métricas fue calculada mediante la herramienta *Brain Connectivity Toolbox*, a través de MATLAB® [17].

E. Análisis Estadístico

Se realizó la prueba Lilliefors para determinar la gaussianidad de los datos generados (métricas). Con base en los resultados de esta prueba se determinó la prueba adecuada (ANOVA o Kruskal-Wallis) para determinar si existen diferencias significativas entre los valores de las métricas en cada uno de los grupos entre la semana 1 y semana 8 de la aplicación del tratamiento. De este modo se determinó si las terapias acústicas generaron un cambio en la conectividad funcional en los pacientes con acúfeno con base a las métricas utilizadas.

III. RESULTADOS

Se identificaron diferencias significativas (ver Tabla I) para las métricas de *CA* y *EL* medidos en la región del electrodo O1 entre las semanas 1 y 8 para la banda delta en los pacientes que recibieron la terapia ADT, observándose un

incremento en la magnitud de estas métricas en la octava semana de haber recibido la terapia. Además, para estas métricas se identificaron diferencias significativas para las regiones del electrodo O1 y P8, y para la métrica *DCC* en la red general para la banda theta, observándose también un incremento en la magnitud de la métrica en la octava semana de haber recibido la terapia ADT. De igual manera, se encontraron diferencias significativas para las métricas *CA* y *EL* en las regiones de los electrodos Fp1, Fp2, F7, F3 y T7 para la banda alfa en los pacientes que recibieron la terapia TRT, observándose en este caso una disminución en el valor de la métrica en la octava semana de haber recibido la terapia.

En cuanto a los grupos EAE, Binaural, Control y Placebo no se identificaron diferencias significativas.

IV. DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó el desempeño de varias terapias acústicas utilizadas para el tratamiento del acúfeno mediante el uso del análisis de coherencia en PREs obtenidos de los registros de EEG de pacientes con esta condición. Se encontró que las terapias ADT y TRT tuvieron un efecto en los pacientes para el tratamiento de su acúfeno. La terapia ADT, la cual busca redireccionar la atención que tiene un paciente sobre su acúfeno a otro sonido mediante la presentación de dos estímulos distintos (paradigma *oddball*) [3], generó un cambio en el que los valores promedio de las métricas *CA*, *EL* y *DCC* para las bandas delta y theta se acercaron a los valores observados en el grupo Control después de las 8

TABLA I. CAMBIOS PRODUCIDOS POR LAS TERAPIAS ACÚSTICAS EN LA OCTAVA SEMANA

TA	BF	Electrodo (Nodo)	CA			EL		
			Semana 1	Semana 8	p	Semana 1	Semana 8	p
ADT	Delta	O1	1.8047	2.5508	0.0417	1.8094	2.5549	0.0415
		P8	1.8771	2.7063	0.0289	1.8808	2.7077	0.0145
	Theta	O1	2.0072	3.2971	0.0291	2.0101	3.2985	0.0146
		DCC (Red General)	Semana 1: 1.3281		Semana 8: 2.0458		p = 0.0469*	
TRT	Alfa	Fp1	4.8938	4.2901	0.0179	4.8970	4.2918	0.0174
		Fp2	4.8161	4.2776	0.0389	4.8193	4.2794	0.0378
		F7	4.5698	3.9425	0.0075*	4.5723	3.9446	0.0075*
		F3	4.8512	4.2081	0.0202	4.8540	4.2098	0.0198
		T7	4.1673	3.1917	0.0327*	4.1703	3.1933	0.0327*
CTR	Delta	O1	2.0186	2.8774	0.0944	2.0195	2.8799	0.0934
		P8	3.1757	2.7321	0.3023	3.1764	2.7336	0.3028
	Theta	O1	2.9184	3.1683	0.5337	2.9191	3.1700	0.5319
		DCC (Red General)	Semana 1: 2.5784		Semana 8: 2.0366		p = 0.2203	
	Alfa	Fp1	5.3115	4.7275	0.2769	5.3130	4.7321	0.2786
		Fp2	5.0643	4.8130	0.7042	5.0657	4.8177	0.7076
		F7	5.3301	4.7354	0.2371	5.3312	4.7406	0.2393
F3		5.3115	4.8016	0.3437	5.3130	4.8070	0.3465	
T7		4.3802	4.4528	0.8950	4.3809	4.4578	0.8887	
PLC	Delta	O1	2.0822	1.9327	0.5882	2.0827	1.9373	0.5972
		P8	2.3131	2.5492	0.7676*	2.3162	2.5501	0.6111
	Theta	O1	1.9865	2.2336	0.3406	1.9890	2.2346	0.3427
		DCC (Red General)	Semana 1: 1.4507		Semana 8: 1.8292		p = 0.1395*	
	Alfa	Fp1	5.1189	4.7646	0.4203	5.1220	4.7686	0.4198
		Fp2	5.0934	4.7569	0.4656	5.0972	4.7594	0.4628
		F7	4.7850	4.5799	0.6570	4.7877	4.5836	0.6577
		F3	5.1898	4.8060	0.3777	5.1925	4.8099	0.3775
T7		4.1336	3.5320	0.2834	4.1370	3.5345	0.2820	

* Resultado obtenido mediante prueba de Kruskal-Wallis.

TA: terapia acústica, BF: banda de frecuencia, CA: coeficiente de agrupamiento, EL: eficiencia local, DCC: distancia del camino característico, CTR: Control, PLC: Placebo.

REFERENCIAS

semanas; siendo que estos eran más similares a los del grupo Placebo en la semana 1. Esto puede indicar que la terapia ADT tuvo un efecto positivo. Por otro lado, para la terapia TRT, la cual busca disminuir la percepción del acúfeno al presentar un sonido similar a este, pero un nivel disminuido [3], alejó los valores promedio de este grupo de los observados en el grupo Control en las métricas AC y EL para la banda alfa. Esto no necesariamente refleja que la terapia TRT no tuvo un efecto positivo en el tratamiento del acúfeno, ya que cada una de las terapias genera un efecto distinto sobre las estructuras del cerebro para habituar o reducir la percepción del acúfeno [10, 13]. Ambos grupos reportaron una mejoría en su condición al recibir la terapia designada.

Recientemente, [18] realizaron un estudio donde también utilizaron el análisis de coherencia para evaluar la terapia de neuromodulación de estimulación acústica en pacientes con acúfeno, enfocándose únicamente en el contenido frecuencial de la banda alfa de los registros de EEG. En su trabajo reportaron un descenso los valores promedio de las métricas CA, EG y EL para la red general, y un aumento en el valor de la métrica DCC. El comportamiento de las métricas CA y EL concuerdan con los presentados en este trabajo, particularmente en las regiones de la corteza frontal y temporal (corteza auditiva), por lo que éstas pueden ser propuestas como medidas para la evaluación de terapias acústicas, e incluso llegar a considerarse como biomarcadores para la descripción del padecimiento de acúfeno.

En este trabajo no se encontraron cambios en la conectividad funcional de los pacientes que recibieron las terapias EAE y Binaural. Esto puede ser debido a varios factores, pudiendo ser el periodo de 8 semanas que se evaluó, por lo que para lograr un cambio puede que se requiera periodos de tratamientos mucho más amplios para estas terapias. Además, factores como la heterogeneidad del padecimiento de acúfeno pueden influir en el efecto que tienen las terapias acústicas.

V. CONCLUSIONES

El análisis de coherencia es una herramienta muy útil para la evaluación de la conectividad funcional del sistema nervioso central, pudiendo ser de gran utilidad en el estudio de padecimientos como el acúfeno. Las métricas de CA y LE pueden ser considerados como biomarcadores para el estudio y descripción del acúfeno, y por ello, como medidas para evaluar el desempeño de terapias acústicas.

RECONOCIMIENTO

El autor A. Álvarez-Terriquez agradece el asesoramiento, colaboración constante y comprometida a los siguientes autores, sin su apoyo no hubiera sido posible desarrollo de este trabajo: R. A. Salido-Ruiz, D. I. Ibarra-Zárate, L. M. Alonso-Valerdi, S. Torres-Ramos, I. Román-Godínez.

- [1] J. A. Henry, T. L. Zaugg, P. J. Myers, and M. A. Schechter, "Using Therapeutic Sound With Progressive Audiologic Tinnitus Management," *Trends Amplif.*, vol. 12, no. 3, pp. 188–209, 2008, doi: 10.1177/1084713808321184.
- [2] W. Sedley, K. J. Friston, P. E. Gander, S. Kumar, and T. D. Griffiths, "An Integrative Tinnitus Model Based on Sensory Precision," *Trends Neurosci.*, vol. 39, no. 12, pp. 799–812, 2016, doi: 10.1016/j.tins.2016.10.004.
- [3] L. M. Alonso-Valerdi, D. I. Ibarra-Zarate, F. J. Tavira-Sánchez, R. A. Ramírez-Mendoza, and M. Recuero, "Electroencephalographic evaluation of acoustic therapies for the treatment of chronic and refractory tinnitus," *BMC Ear, Nose Throat Disord.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–15, 2017, doi: 10.1186/s12901-017-0042-z.
- [4] C. Curet and D. Roitman, "TINNITUS – EVALUACIÓN Y MANEJO," *Rev. Médica Clínica Las Condes*, vol. 27, no. 6, pp. 848–862, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.rmcle.2016.11.017.
- [5] J. J. Eggermont and L. E. Roberts, "The Neuroscience of Tinnitus: Understanding Abnormal and Normal Auditory Perception," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 6, 2012, doi: 10.3389/fnsys.2012.00053.
- [6] B. Langguth, P. M. Kreuzer, T. Kleinjung, and D. De Ridder, "Tinnitus: causes and clinical management," *Lancet Neurol.*, vol. 12, no. 9, pp. 920–930, Sep. 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.
- [7] A. Asadpour, A. Alavi, M. Jahed, and S. Mahmoudian, "Cognitive memory comparison between tinnitus and normal cases using event-related potentials," *Front. Integr. Neurosci.*, vol. 12, no. October, pp. 1–6, 2018, doi: 10.3389/fnint.2018.00048.
- [8] Y. Cai et al., "Deviant dynamics of resting state electroencephalogram microstate in patients with subjective tinnitus," *Front. Behav. Neurosci.*, vol. 12, no. June, pp. 1–9, 2018, doi: 10.3389/fnbeh.2018.00122.
- [9] J. J. Eggermont and P. A. Tass, "Maladaptive neural synchrony in tinnitus: Origin and restoration," *Front. Neurol.*, vol. 6, no. FEB, pp. 1–17, 2015, doi: 10.3389/fneur.2015.00029.
- [10] D. Ibarra-Zarate and L. M. Alonso-Valerdi, "Acoustic therapies for tinnitus: The basis and the electroencephalographic evaluation," *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 59, 2020, doi: 10.1016/j.bspc.2020.101900.
- [11] N. Weisz, S. Moratti, M. Meinzer, K. Dohrmann, and T. Elbert, "Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography," *PLoS Med.*, vol. 2, no. 6, pp. 0546–0553, 2005, doi: 10.1371/journal.pmed.0020153.
- [12] G. D. Searchfield, M. Durai, and T. Linford, "A state-of-the-art review: Personalization of tinnitus sound therapy," *Front. Psychol.*, vol. 8, no. SEP, pp. 1–11, 2017, doi: 10.3389/fpsyg.2017.01599.
- [13] H. Wang, D. Tang, Y. Wu, L. Zhou, and S. Sun, "The state of the art of sound therapy for subjective tinnitus in adults," *Ther. Adv. Chronic Dis.*, vol. 11, 2020, doi: 10.1177/2040622320956426.
- [14] I. da P. Nascimento, A. A. Almeida, J. Diniz, M. L. Martins, T. M. M. W. C. de Freitas, and M. R. D. da Rosa, "Tinnitus evaluation: relationship between pitch matching and loudness, visual analog scale and tinnitus handicap inventory," *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, vol. 85, no. 5, pp. 611–616, 2019, doi: 10.1016/j.bjorl.2018.05.006.
- [15] A. Delorme and S. Makeig, "EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis," *J. Neurosci. Methods*, vol. 134, no. 1, pp. 9–21, 2004, doi: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009.
- [16] J. Ushiyama, Y. Takahashi, and J. Ushiba, "Muscle dependency of corticomuscular coherence in upper and lower limb muscles and training-related alterations in ballet dancers and weightlifters," *J. Appl. Physiol.*, vol. 109, no. 4, pp. 1086–1095, 2010, doi: 10.1152/jappphysiol.00869.2009.
- [17] M. Rubinov and O. Sporns, "Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations," *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
- [18] X. Zhang et al., "Correlation Analysis of EEG Brain Network with Modulated Acoustic Stimulation for Chronic Tinnitus Patients," *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 29, pp. 156–162, 2021, doi: 10.1109/TNSRE.2020.3039555.