

DESCRIPCIÓN

"Método implementado por ordenador para seleccionar biomarcadores funcionales con el fin de identificar una afección objetivo en un sujeto"

5

Campo técnico de la invención

La invención se refiere a un método implementado por ordenador para seleccionar biomarcadores funcionales con el fin de identificar una afección objetivo en un sujeto, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La invención también se refiere a un clasificador para identificar la afección objetivo utilizando los biomarcadores seleccionados y a un método implementado por ordenador para identificar la afección objetivo utilizando el clasificador entrenado.

15

Antecedentes de la invención

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) está reconocido como un trastorno del neurodesarrollo altamente prevalente en niños en edad escolar de todo el mundo, que a menudo persiste en la adolescencia y la edad adulta, y que con frecuencia se solapa con otras comorbilidades psiquiátricas. Actualmente se acepta que el TDAH es un trastorno complejo y heterogéneo, en el que deben reconocerse diferentes expresiones de alteración junto con trayectorias variables para adoptar estrategias personalizadas que se dirijan mejor a un individuo. Esto es de crucial importancia porque, incluso a pesar de los graves trastornos/deterioros, muchos pacientes llevan vidas gratificantes y productivas cuando se tratan adecuadamente.

El diagnóstico del TDAH se basa hoy en día principalmente en signos y síntomas clínicos que requieren una evaluación detallada por parte de un clínico experto mediante entrevistas con los padres/cuidadores y/o el propio paciente, si procede. Cabe destacar que el diagnóstico no puede basarse únicamente en escalas de valoración, pruebas neuropsicológicas o imágenes cerebrales. A pesar de las críticas que argumentan un riesgo de subjetividad, el consenso actual apoya la validez de los criterios diagnósticos aplicados por profesionales bien formados. Sin embargo, incluso para un especialista, la evaluación clínica lleva bastante

tiempo y requiere varias visitas para realizarla a fondo. Además, la importante escasez de profesionales formados también contribuye a un frecuente retraso en el diagnóstico o incluso a pasar por alto algunos casos. Desde el punto de vista del desarrollo, es muy probable que un diagnóstico precoz sea de utilidad para intervenciones farmacológicas y psicosociales más eficaces. Desde este punto de vista, se necesitan biomarcadores objetivos como indicadores complementarios útiles para aliviar la carga de trabajo que suponen los diagnósticos y el seguimiento de los tratamientos.

Numerosos estudios han intentado evaluar el TDAH a través de diferentes herramientas de diagnóstico objetivo, la mayoría utilizando la RMN funcional o estructural y el EEG, empleándose otras modalidades (MEG, EKG, etc.) con menor frecuencia, y con un uso cada vez mayor de técnicas de inteligencia artificial (IA).

Bajo las iniciativas del "ADHD-200 Consortium" se realizaron notables esfuerzos con la RMN y la RMNf. A pesar de los significativos avances en la comprensión de las anomalías relacionadas con la maduración y la función cerebrales, los resultados de las neuroimágenes en la investigación del TDAH no pueden utilizarse todavía para apoyar la práctica clínica debido a diversas preocupaciones.

Una herramienta alternativa para evaluar el TDAH que merece la pena explorar es la espectroscopia funcional del infrarrojo cercano (fNIRS), que se caracteriza por ser no invasiva, ponible, rentable y aplicable en entornos más amigables/ecológicos. La fNIRS ha demostrado su utilidad en la monitorización de los cambios hemodinámicos funcionales asociados a la activación cerebral cortical. En comparación con otras modalidades de neuroimagen, se han realizado pocos estudios de fNIRS para distinguir a los niños con TDAH de los controles sanos, y algunos de ellos han intentado mejorar la clasificación mediante la combinación de diferentes modalidades (p. ej. EEG+fNIRS). Aún son menos los estudios centrados en estrategias unimodales utilizando "exclusivamente" datos de NIRS. Por ejemplo, Monden et al (2015, "Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as

assessed by fNIRS") informaron de una precisión de clasificación del 85 % con una sensibilidad del 90 % analizando curvas ROC obtenidas a partir de datos de activación prefrontal derecha de oxi-Hb durante una tarea de aprobar/rechazar.

5 Utilizando medidas de activación de la corteza prefrontal durante una tarea N-atrás, Crippa et al. (2017, "The utility of a computerized algorithm based on a multi-domain profile of measures for the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder") lograron precisiones medias del 78 % con una sensibilidad del 72 % y una especificidad del 82 % cuando se entrenó un clasificador de máquina de
10 vectores de apoyo (SVM) con datos de desoxi-Hb. También empleando una tarea N-atrás y una SVM, Gu et al. (2018, "Identifying ADHD children using hemodynamic responses during a working memory task measured by functional near-infrared spectroscopy") alcanzaron un 86 % de precisión con datos de oxi-Hb medidos en la corteza prefrontal y temporal]. Cabe destacar que no se aplicó
15 ninguna corrección para componentes de origen no cerebral a las señales de fNIRS en los estudios mencionados, lo que es especialmente importante cuando se explora la corteza prefrontal a través de la frente, ya que las respuestas funcionales extracerebrales y cerebrales son procesos interrelacionados que se solapan en los registros de fNIRS y con un mayor efecto de confusión para la oxi-
20 Hb.

A pesar de este conocido inconveniente de la fNIRS, los algoritmos de clasificación pueden lograr un rendimiento apreciable aprendiendo algún tipo de representación de características a partir de los datos de NIRS no corregidos, pero
25 la incertidumbre sobre la naturaleza y el origen de las características dificulta la interpretabilidad de los modelos predictivos. En estos estudios, las características se basaban en algún tipo de medida de los datos de fNIRS promediados a lo largo de los ensayos/épocas, una estrategia clásica que, aunque a menudo proporciona resultados robustos, no consigue descubrir patrones distintivos más finos
30 incrustados en los datos.

También se sabe que una tarea de aritmética mental rítmica indujo con éxito fluctuaciones hemodinámicas cíclicas acopladas a la frecuencia de la tarea (33 MHz), y que los patrones oscilatorios fueron consistentes en todos los

individuos tanto en las señales de fNIRS superficiales como profundas registradas en la región frontopolar. El análisis espectral también mostró actividad oscilatoria a frecuencias más bajas (<33 MHz) observada en reposo y durante la tarea mental, y con un pico prominente en torno a los 5-10 MHz. Los estudios de RMNf en estado de reposo han informado de que los pacientes con TDAH muestran diferencias significativas en la banda de oscilaciones de baja frecuencia (LFO; 10-80 MHz) en múltiples regiones cerebrales, con una contribución separable de sub-bandas de frecuencias específicas, incluidas las frecuencias extrabajas (0-10 MHz). Estas diferencias se han relacionado con anomalías en el funcionamiento de las redes de saliencia, atencionales y de modo por defecto, pero las incoherencias observadas en muchos estudios apuntan a una gran heterogeneidad en la actividad cerebral espontánea en el TDAH. A pesar de ello, las pruebas sugieren que algunas características de la actividad cerebral del TDAH son sensibles a bandas de frecuencia específicas.

El diagnóstico asistido por ordenador del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) pretende proporcionar indicadores complementarios útiles para apoyar decisiones clínicas más precisas y rentables. Las técnicas de aprendizaje profundo y automático (ML) se utilizan cada vez más para identificar características basadas en neuroimágenes para la evaluación objetiva del TDAH. A pesar de los prometedores resultados en la predicción diagnóstica, aún existen importantes barreras que dificultan la traslación de la investigación a la clínica diaria. Pocos estudios se han centrado en los datos de espectroscopia funcional del infrarrojo cercano (fNIRS) para discriminar la condición de TDAH a nivel individual.

Es por tanto un objetivo de la presente invención proporcionar un método implementado por ordenador para seleccionar biomarcadores funcionales para identificar una afección objetivo en un sujeto, en donde dicha afección objetivo puede ser, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

También es un objetivo de la presente invención proporcionar un clasificador que se entrene utilizando los biomarcadores funcionales

seleccionados, de modo que pueda utilizarse para clasificar contribuyendo a la evaluación objetiva de afecciones objetivo como el TDAH mediante herramientas asequibles asistidas por ordenador aplicables en muchos entornos clínicos.

5 Descripción de la invención

El método implementado por ordenador de la presente invención para seleccionar biomarcadores funcionales para identificar una afección objetivo, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, en un sujeto comprende las etapas de: obtener grupos de señales fisiológicas equivalentes generadas durante una estimulación, que comprenden un primer grupo de señales fisiológicas de sujetos que presentan la afección objetivo , y un segundo grupo de señales fisiológicas de sujetos de afección de control, que no presentan la afección objetivo; identificar al menos una sub-banda de frecuencia para cada grupo de señales fisiológicas. La sub-banda de frecuencia puede ser una única sub-banda de frecuencia, por ejemplo una sub-banda de frecuencia entre 0,0025 Hz y 0,145 Hz o que abarque toda la frecuencia de un escalograma del primer y segundo grupo de señales fisiológicas. Las sub-bandas de frecuencias también pueden ser una pluralidad de sub-bandas de frecuencias correspondientes a frecuencias que muestren una mayor sincronización de grupo.

El método comprende además obtener por cada una de las al menos una sub-banda de frecuencia identificada al menos un patrón correspondiente, que puede ser un patrón de serie temporal, en el dominio del tiempo, o un patrón de serie de frecuencia, que es un patrón espectral, en el dominio de la frecuencia. El método comprende además seleccionar uno o más patrones que tengan valores de similitud con las señales fisiológicas de cada grupo que diferencien los grupos de señales fisiológicas como biomarcadores funcionales para identificar la afección objetivo, por ejemplo para entrenar un clasificador de la afección objetivo para identificar la afección objetivo a partir de una señal fisiológica obtenida de un sujeto durante la misma estimulación.

30

Ventajosamente, el método implementado por ordenador permite seleccionar patrones, patrones de series temporales o patrones de series de frecuencias, como biomarcadores funcionales para desarrollar una estrategia metodológica para la identificación eficaz de una afección objetivo en un sujeto,

como el entrenamiento de un clasificador, por ejemplo un clasificador de aprendizaje automático de los conocidos en el estado de la técnica. Este clasificador puede utilizarse a continuación en un método implementado por ordenador para identificar si un sujeto del que se obtiene una señal fisiológica
5 equivalente durante la misma estimulación tiene más probabilidades de ser un sujeto que presenta la afección objetivo o un sujeto que no presenta la afección objetivo, es decir, un sujeto que presenta la afección de control.

La afección objetivo puede ser una de las siguientes: una afección mental
10 objetivo, una afección de trastorno cerebral objetivo, una afección fisiológica corporal objetivo o una combinación de las mismas. Por ejemplo, la afección objetivo puede ser una de las siguientes: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, deterioro cognitivo leve, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de disautonomía, depresión o ansiedad. No
15 obstante, también pueden contemplarse otras afecciones objetivo.

Según una realización de la invención, la etapa de identificar al menos una sub-banda de frecuencias comprende identificar una pluralidad de sub-bandas de frecuencias para cada uno del primer grupo y del segundo grupo, correspondiendo
20 la pluralidad de sub-bandas de frecuencias a frecuencias que muestran una mayor sincronización de grupo que otras frecuencias; y en que la etapa de obtener, para cada una de la al menos una sub-banda de frecuencias, al menos un patrón correspondiente comprende obtener, para cada una de la pluralidad de sub-bandas de frecuencias, un patrón de series temporales correspondiente; y en que
25 la etapa de selección de uno o varios patrones que tengan valores de similitud con las señales fisiológicas de cada grupo que diferencien los grupos de señales fisiológicas como biomarcadores funcionales para identificar la afección objetivo comprende seleccionar los uno o varios patrones de series temporales que tengan valores de similitud con las señales fisiológicas de cada grupo que diferencien los
30 grupos de señales fisiológicas como biomarcadores funcionales para identificar la afección objetivo.

Por lo tanto, en una realización según la invención, el método implementado por ordenador para seleccionar biomarcadores funcionales para

identificar una afección objetivo, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, en un sujeto comprende las etapas de: obtener grupos de señales fisiológicas equivalentes generadas durante una estimulación, que comprenden un primer grupo de señales fisiológicas procedentes de sujetos que presentan la afección objetivo, y un segundo grupo de señales fisiológicas procedentes de sujetos con afección de control, que no presentan la afección objetivo; identificar sub-bandas de frecuencia para cada grupo de señales fisiológicas correspondientes a frecuencias que muestran una mayor sincronización de grupo; obtener por cada sub-banda de frecuencias identificada un patrón de series temporales correspondiente; y seleccionar uno o más patrones de series temporales que tengan valores de similitud con las señales fisiológicas de cada grupo que diferencien los grupos de señales fisiológicas como biomarcadores funcionales para identificar la afección objetivo, por ejemplo para entrenar un clasificador de la afección objetivo para identificar la afección objetivo a partir de una señal fisiológica obtenida de un sujeto durante la misma estimulación.

Según una realización de la invención, la estimulación es una tarea periódica que tiene una frecuencia de tarea, las sub-bandas de frecuencia incluyen la frecuencia de tarea.

Según una realización de la invención, la señal fisiológica es una de una señal de NIRS, una señal de RMNf-BOLD, o una señal de EEG, o una señal hemodinámica como una señal de presión o flujo sanguíneo. El método también puede realizarse simultáneamente para diferentes señales fisiológicas, obteniendo así biomarcadores funcionales correspondientes a señales fisiológicas de diferente tipo. Además, los biomarcadores funcionales seleccionados pueden combinarse para entrenar el clasificador.

Según una realización de la invención, la señal fisiológica es una señal, obtenida en una misma región del cerebro, en respuesta a cambios relativos o absolutos en la concentración de un cromóforo de hemoglobina, por lo que la señal cerebral puede obtenerse externamente con dispositivos conocidos por el experto.

Según una realización de la invención, la etapa de identificación de al menos una sub-banda de frecuencias, que podría ser la identificación de sub-

bandas de frecuencias, comprende, por cada grupo: obtener una transformada de tiempo-frecuencia de cada señal fisiológica; promediar las transformadas de tiempo-frecuencia; extraer los máximos locales de las transformadas de tiempo-frecuencia promediadas; e identificar las sub-bandas de frecuencia del grupo como rangos de frecuencia alrededor de los máximos locales utilizando un criterio predefinido adecuado como, por ejemplo, entre los mínimos locales alrededor de cada máximo local. También podrían utilizarse otros criterios predefinidos adecuados, como establecer un porcentaje de descenso de altura a ambos lados alrededor del máximo local, por ejemplo, el 50 % de la altura del máximo local. Se espera que las señales fisiológicas se adapten según sea necesario, y también pueden utilizarse señales obtenidas a partir de las señales fisiológicas, como transformaciones. El número de sub-bandas de frecuencia también puede ser diferente para cada grupo. Por ejemplo, las sub-bandas de frecuencia podrían limitarse a las que presenten un ancho de banda dentro de un umbral determinado, o las sub-bandas de frecuencia con un máximo local dentro de un umbral determinado, o seleccionando un número predefinido de sub-bandas de frecuencia basado en los mejores valores de ancho de banda y máximo local. También está previsto, cuando se utilicen múltiples señales fisiológicas, combinar sub-bandas de frecuencia obtenidas a partir de múltiples señales fisiológicas en caso de que se utilicen varias señales fisiológicas de respuesta de frecuencia similar, como señales cerebrales similares obtenidas de diferentes regiones de interés, de modo que se identifiquen las sub-bandas de frecuencia comunes más relevantes. Por ejemplo, promediando las sub-bandas de frecuencia o seleccionando los máximos combinados de las sub-bandas de frecuencia.

25

Según una realización de la invención, la transformada tiempo-frecuencia es una transformada de ondícula continua. También podrían utilizarse otras transformadas conocidas por el experto, como la transformada de Fourier de tiempo corto o la transformada de Wigner-Wille.

30

Según una realización de la invención, la etapa de identificación de al menos una sub-banda de frecuencia, que podría ser la identificación de sub-bandas de frecuencia, comprende el cálculo de una medida de sincronización entre sujetos, y la identificación de las sub-bandas de frecuencia para el grupo

como rangos de frecuencia alrededor del máximo local . La medida de sincronización entre sujetos es una de las medidas de sincronización de fase, o medidas de coherencia, o medidas de correlación, de las medidas conocidas por el experto.

5

Según una realización de la invención, la medida de sincronización entre sujetos comprende una medida de sincronización de fase.

10 Según una realización de la invención, la medida de sincronización entre sujetos comprende una combinación de una medida de sincronización de fase y de magnitud.

15 Según una realización de la invención, cuando los patrones son patrones de series temporales, la etapa de obtener por cada sub-banda de frecuencia identificada un patrón de series temporales correspondiente por cada grupo comprende: calcular la transformada inversa de frecuencia temporal a partir de la transformada de frecuencia temporal calculada de las señales fisiológicas por cada sub-banda de frecuencia para obtener la correspondiente serie temporal de banda limitada para cada miembro del grupo; y generar el patrón de serie temporal del grupo promediando la serie temporal obtenida para cada miembro del grupo.

20 Según una realización de la invención, cuando los patrones son series temporales, la etapa de selección de uno o más patrones de series temporales que diferencien mejor los grupos de señales fisiológicas comprende calcular medidas de similitud de las series temporales, como las distancias euclídea, Mahalanobis, Cityblock o medidas elásticas, como la deformación temporal dinámica, o métodos de correlación. Se calcula la similitud entre cada patrón de series temporales candidato y las series temporales de cada miembro del grupo, y se seleccionan los patrones de series temporales con medidas de similitud que separan mejor los grupos, como biomarcadores funcionales.

25 Según una realización de la invención, cuando los patrones son series temporales, los mejores patrones de series temporales se seleccionan basándose en el contraste estadístico a un nivel de significación predefinido, como el

estadístico F para el análisis de la varianza, de modo que se seleccionan únicamente los patrones series temporales más relevantes, mejorando así la eficiencia computacional del clasificador. También se contemplan otros criterios de selección de los mejores patrones de series temporales, incluso no se
5 contempla ninguna selección, utilizando todos los patrones de series temporales disponibles.

También se divulga un clasificador para identificar la afección objetivo en un sujeto entrenado utilizando los valores de similitud con los biomarcadores
10 funcionales. El clasificador que utiliza los patrones de series temporales seleccionados como biomarcadores funcionales permite clasificar si una señal fisiológica de un sujeto es probable que sea una señal fisiológica de un sujeto que presenta la afección objetivo o de sujetos con la afección de control, que no presentan la afección objetivo.

15 También se divulga un método implementado por ordenador para identificar la afección objetivo en un sujeto utilizando el clasificador entrenado, que comprende obtener la señal fisiológica equivalente de un sujeto durante la misma estimulación utilizada previamente para seleccionar los biomarcadores
20 funcionales; y procesar la señal fisiológica en el clasificador para identificar la afección objetivo en el sujeto. Asimismo, se divulgan programas informáticos que incluyen instrucciones que, cuando se ejecutan, hacen que una máquina lleve a cabo los anteriores métodos implementados por ordenador.

25 Breve descripción de los dibujos

Como complemento a la descripción proporcionada en el presente documento y con el fin de ayudar a hacer más fácilmente comprensibles las características de la invención, esta memoria descriptiva va acompañada de un conjunto de dibujos, que a título ilustrativo y no limitativo, representan lo siguiente:

30 La Fig. 1 presenta un esquema general del método implementado por ordenador de la presente invención para seleccionar biomarcadores funcionales F;
La Fig. 2 presenta un esquema general del método implementado por ordenador de la presente invención para entrenar un clasificador utilizando los biomarcadores

funcionales seleccionados F.

La Fig. 3 presenta un esquema general del método implementado por ordenador de la presente invención para detectar una afección objetivo en un sujeto utilizando el clasificador entrenado.

5 La Fig. 4 presenta un esquema de una estimulación o tarea para obtener señales fisiológicas de un sujeto;

La Fig. 5 presenta un montaje para obtener señales fisiológicas de un sujeto, en este caso, las señales fisiológicas correspondientes a señales cerebrales de tres regiones de interés, derecha, medial, izquierda utilizando un dispositivo conocido;

10 La Fig. 6 presenta una señal fisiológica obtenida de un sujeto y la correspondiente transformada de ondícula continua (CWT) de la señal fisiológica.

La Fig. 7a presenta el esquema del procedimiento para calcular un mapa ISS representativo de sincronización entre sujetos, a partir de señales fisiológicas de un mismo grupo de sujetos, presenten o no la afección objetivo;

15 La Fig. 7b presenta la ISS de sincronización entre sujetos de la Fig. 7a y sus sub-bandas de frecuencia;

La Fig. 8 presenta un ejemplo esquemático del procedimiento para extraer un patrón de series temporales candidato de las señales fisiológicas de un grupo de sujetos, y comparar el patrón de series temporales candidato con las series temporales obtenidas de las señales fisiológicas de todos los grupos de sujetos para determinar si el patrón de series temporales candidato diferencia los grupos de señales fisiológicas;

20 La Fig. 9a presenta la sincronización entre sujetos de las señales fisiológicas para señales superficiales para las tres regiones de interés, derecha, medial, izquierda obtenidas con el montaje de la Fig. 5;

La Fig. 9b presenta sincronización entre sujetos de las señales fisiológicas para señales limpias CS para las tres regiones de interés, derecha, medial, izquierda obtenidas con el montaje de la Fig. 5;

25 La Fig. 10 presenta el promedio de los patrones de sincronización entre sujetos a través de las frecuencias de las tres regiones de interés, para las señales superficiales y las señales limpias, para los cromóforos HbO y HbR del grupo de sujetos que presentan la afección objetivo y del grupo de sujetos que no presentan la afección objetivo, y las correspondientes sub-bandas de frecuencia.

La Fig. 11a presenta patrones de series temporales candidatos a señales

superficiales (SS) para cada sub-banda de frecuencia, cada región de interés (derecha, medial, izquierda), y cada cromóforo (HbO-superior-, HbR-inferior-) del grupo de sujetos que presentan la afección objetivo y del grupo de sujetos que no presentan la afección objetivo;

5 La fig. 11b presenta patrones de series temporales candidatos a señales limpias (CS) para cada sub-banda de frecuencia, cada región de interés (derecha, media, izquierda), y cada cromóforo (HbO-superior-, HbR-inferior-) del grupo de sujetos que presentan la afección objetivo y del grupo de sujetos que no presentan la afección objetivo;

10 La Fig. 12 presenta las puntuaciones de rendimiento obtenidas por cada modelo de clasificación entrenado utilizando los patrones de series temporales seleccionados;

La Fig. 13 presenta un esquema general de otra realización del método implementado por ordenador de la presente divulgación para seleccionar biomarcadores funcionales F.

15 La Fig. 14 presenta un ejemplo de procesamiento de una señal fisiológica en la otra realización del método implementado por ordenador;

Las figs. 15a y 15b presentan un ejemplo de obtención de patrones de series de frecuencia en la otra encarnación del método implementado por ordenador;

20 La fig. 16 presenta un esquema general de la otra realización de un método implementado por ordenador de la presente divulgación para entrenar un clasificador utilizando los biomarcadores funcionales F seleccionados; y

La fig. 17 presenta un esquema general de la otra realización del método implementado por ordenador de la presente divulgación para detectar una afección objetivo en un sujeto utilizando el clasificador entrenado.

Descripción detallada de una realización de la invención

La Fig. 1 presenta un esquema general del método implementado por ordenador de la presente invención para seleccionar biomarcadores funcionales F para identificar una afección objetivo TDAH en un sujeto 2. Como puede observarse, el método comprendiendo las etapas de obtención de grupos de señales fisiológicas equivalentes 1, generadas durante una estimulación S, que comprende un primer grupo 3a de señales fisiológicas 1 procedentes de sujetos 2 que presentan la afección objetivo TDAH, y un segundo grupo 3b de señales

fisiológicas 1 de sujetos 2 con la afección de control TD, que no presentan la afección objetivo TDAH. Como se describirá más adelante, la estimulación S puede ser una tarea periódica que tenga una frecuencia de tarea, y la sub-banda de frecuencia A,B,C,D incluye la frecuencia de tarea. La señal fisiológica 1 puede ser una señal cerebral, como una señal de NIRS, una señal de RMNf-BOLD o una
5 señal de EEG, o una señal hemodinámica, como una señal de presión o flujo sanguíneos. Como se mostrará más adelante, la señal fisiológica 1 puede ser una señal cerebral, obtenida en una misma región del cerebro, en respuesta a cambios relativos o absolutos en la concentración de un cromóforo de hemoglobina. Se
10 prevé que el método descrito pueda programarse y ejecutarse en un ordenador, por ejemplo un ordenador local, remoto, distribuido o un dispositivo integrado. Además, se prevé un programa que incluya instrucciones que, al ejecutarse, hagan que una máquina lleve a cabo uno o varios de los métodos descritos.

15 Como se muestra en la Fig. 1, el método comprende también, para cada grupo 3a,3b de señales fisiológicas 1, una etapa de identificación de sub-bandas de frecuencia A,B,C,D correspondientes a frecuencias que muestran una mayor sincronización de grupo. Por lo tanto, cada grupo 3a,3b se asociará con determinadas sub-bandas de frecuencia A,B,C,D .Como también se muestra, el
20 método comprende además una etapa de obtención por cada sub-banda de frecuencia identificada A,B,C,D, de cada grupo 3a,3b un correspondiente patrón de series temporales P. Aunque en la Fig. 1 se ilustran cuatro sub-bandas de frecuencias A,B,C,D, la divulgación no se limita a ellas y, como tal, según otra realización, pueden identificarse sub-bandas de frecuencias inferiores o
25 superiores a cuatro. También se contempla una única sub-banda de frecuencias que, por ejemplo, abarque las frecuencias con mayor distribución de energía.

Una vez obtenido un patrón de series temporales P por cada sub-banda de frecuencia A,B,C,D de cada grupo 3a,3b, el método comprende además la
30 selección de uno o más patrones representativos de series temporales P que tengan valores de similitud d con las señales fisiológicas 1 de cada grupo que diferencien los grupos de señales fisiológicas 1 como biomarcadores funcionales F para identificar una afección objetivo TDAH, que pueden utilizarse para entrenar un clasificador CL de la afección objetivo TDAH.

La Fig. 2 presenta un esquema del entrenamiento de un clasificador CL para la afección objetivo TDAH y afección de control TD utilizando los valores de similitud d a los biomarcadores funcionales seleccionados F de las señales fisiológicas anteriores 1 de cada grupo 3a,3b. El clasificador CL se entrena utilizando aprendizaje supervisado, cada valor de similitud d se alimenta al clasificador CL indicando si corresponde a una señal fisiológica 1 del primer grupo 3a, presentando la afección objetivo TDAH, o a una señal fisiológica 1 del segundo grupo 3b, presentando una afección de control TD y no presentando la afección objetivo TDAH. Esta información puede alimentarse como una probabilidad de que la señal fisiológica 1 sea del primer grupo 3a, que presenta así la afección objetivo TDAH.

La Fig. 3 presenta un esquema de un método implementado por ordenador para identificar una afección objetivo TDAH en un sujeto 2 que comprende la obtención de una señal fisiológica 1 del sujeto 2 durante una estimulación S ; y procesar la señal fisiológica 1 en el clasificador CL para identificar la afección objetivo TDAH en el sujeto 2. La señal fisiológica 1 y la estimulación S deben ser equivalentes a la señal fisiológica 1 y la estimulación S utilizadas durante el entrenamiento, de modo que la señal fisiológica 1 obtenida del sujeto 2 pueda clasificarse. Por ejemplo, la salida del clasificador CL puede ser una probabilidad de que la señal fisiológica 1 sea del primer grupo 3a, que tiene así la afección objetivo TDAH. Si esta probabilidad es superior a un umbral, también puede darse una salida binaria, informando así de que es probable que el sujeto 2 presente la afección objetivo TDAH.

A continuación se explicará una realización detallada de la invención relacionada con un método implementado por ordenador para seleccionar biomarcadores funcionales para identificar una afección objetivo TDAH en un sujeto. Naturalmente, otras afecciones objetivo de trastornos mentales o cerebrales, afecciones fisiológicas corporales objetivo o una combinación de las mismas podrían utilizarse como afección objetivo para seleccionar los biomarcadores funcionales correspondientes para esa afección objetivo. Por lo tanto, la afección objetivo puede ser una afección mental objetivo, una afección de trastorno

cerebral objetivo, una afección fisiológica corporal objetivo o una combinación de las mismas, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el deterioro cognitivo leve, los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, los trastornos de disautonomía, la depresión o la ansiedad. No obstante, también pueden contemplarse otras afecciones objetivo.

En esta realización, se obtendrán grupos de señales fisiológicas equivalentes generadas durante una estimulación S que comprenderán un primer grupo 3a de señales fisiológicas 1 de sujetos que presenten la afección objetivo TDAH, y un segundo grupo 3b de señales fisiológicas de sujetos con la afección de control TD, que no presentan la afección objetivo. Aunque podría utilizarse una única señal fisiológica equivalente, en la realización descrita se utilizarán varias señales fisiológicas equivalentes, de modo que puedan extraerse biomarcadores funcionales de cada una de las señales fisiológicas equivalentes. En la realización, dos señales cerebrales tipo (señal superficial SS y señal limpia CS), procedentes de tres regiones de interés diferentes (izquierda, medial, central) y correspondientes a la concentración de dos cromóforos, por tanto, se utilizarán doce señales fisiológicas equivalentes para obtener los biomarcadores funcionales F para cada señal equivalente que separa al grupo de sujetos que presentan la afección objetivo (TDAH) y al grupo de sujetos de afección de control (TD), que no presentan la afección objetivo.

La Fig. 4 presenta un ejemplo de una estimulación que puede utilizarse para el método implementado por ordenador de selección de biomarcadores funcionales para identificar una afección objetivo de la presente invención. En este caso, esta estimulación es una actividad mental o cognitiva que puede programarse en un ordenador y que comprende 10 ensayos consecutivos de 30 segundos, cada uno de los cuales comienza con 15 segundos de cálculo mental seguidos de una pausa de 15 segundos de relajación. Durante el cálculo mental, se pidió a los participantes que sumaran iterativamente un número pequeño (de 5 a 9) a un número de tres cifras (de 100 a 199) (ambos números elegidos al azar), en silencio y con la mayor rapidez y precisión posibles. La pausa comenzaba entonces presentando la pregunta "¿Resultado?" durante 5 segundos, incitando a expresar en voz alta el resultado final alcanzado, seguido de una pantalla negra

que indicaba relajación mental hasta que una cruz de fijación de 2 segundos anunciaba el comienzo del siguiente ensayo. La tarea duró 300 segundos y fue precedida ininterrumpidamente por 300 segundos de registro del momento basal en estado de reposo y seguida de otros 300 segundos de recuperación en estado relajado. El periodo de 30 segundos de los ensayos corresponde a una frecuencia de 0,033 Hz, que se denominará frecuencia de la tarea. También señalamos que este diseño minimiza el habla durante la tarea, evitando así cambios significativos en la respiración que podrían afectar a la hemodinámica cerebral. Naturalmente, podrían utilizarse en su lugar otras estimulaciones, siempre que puedan reproducirse para obtener las señales fisiológicas al seleccionar los biomarcadores funcionales y al clasificar utilizando el clasificador entrenado. Incluso podrían utilizarse tareas no periódicas de estimulaciones siempre que puedan reproducirse. No se consideran únicamente tareas mentales, también se contemplan tareas físicas, por ejemplo la inclinación del cuerpo o ejercicios físicos, que también podrían ser periódicos, como levantar periódicamente un brazo.

Para registrar y procesar la señal fisiológica, como señal de fNIRS, se realizaron análisis de señales fNIRS superficiales y profundas corregidas por regresión registradas desde la frente a través de un dispositivo multidistancia y multicanal como el dispositivo 4 divulgado en la Fig. 5 de Tehia, Newmanbrain, S.L., Elche, España también descrito en Molina-Rodríguez S et al. (2022, "Frequency-domain analysis of fNIRS fluctuations induced by rhythmic mental arithmetic Psychophysiology").

Utilizando dicho dispositivo 4, se calcularon los cambios relativos de concentración de oxihemoglobina (HbO) y desoxihemoglobina (HbR) en una materia conocida para diferentes regiones de interés, a saber, una región izquierda, media y derecha, por lo que las señales fisiológicas pueden ser señales cerebrales externas procedentes de tres regiones de interés (ROI), derecha, medial, izquierda, a diferentes cromóforos HbO HbR y diferente tipo de señal (señal superficial -SS- y señal limpia -CS-), es decir, se pueden considerar doce señales fisiológicas.

La identificación de los componentes de frecuencia con capacidad potencial para discriminar entre los dos grupos de participantes (es decir, tener la afección de control TD y tener la afección objetivo TDAH) fue una cuestión crucial, como se comentará más adelante.

5

Para ello, se necesitaba un método adecuado para localizar estimulación u oscilaciones relacionadas con la tarea en diferentes escalas de tiempo (es decir, bandas de frecuencia), apropiado para el análisis de señales no estacionarias y capaz de proporcionar alguna medida de similitud para definir la pertenencia a una clase. Se utilizó una estrategia impulsada por datos basada en la transformada de tiempo-frecuencia, como transformada de ondícula continua compleja CWT, y la detección de la sincronización a escala temporal.

10

La CWT es un método de procesamiento de señales por transformada de tiempo-frecuencia que proporciona una representación de tiempo-frecuencia (o escala de tiempo) de las características de una señal sobre la base de la dilatación y traslación de una función de ondícula madre; la teoría y la descripción matemática pueden encontrarse en otra parte. La CWT puede verse como un filtro de paso de banda con anchos de banda variables definidos automáticamente por la escala de ondícula, lo que evita los inconvenientes de utilizar filtros personalizados.

15

20

Para calcular la transformada de ondícula continua compleja CWT se utilizaron ondículas Morse generalizadas, una superfamilia flexible de ondículas exactamente analíticas particularmente útiles para analizar señales con amplitud y frecuencia variables en el tiempo, es decir, señales moduladas. Dado que las ondículas Morse pueden ajustarse para abarcar muchas otras ondículas analíticas utilizadas habitualmente, proporcionan un marco unificado como punto de referencia.

25

30

Dependiendo del tipo de señal fisiológica, el rango de frecuencias de interés puede adaptarse, por ejemplo para NIRS o RMNf es de hasta 0 a 100 MHz; EEG de hasta 0 a 40 Hz; y electromiograma de hasta 0 a 600 Hz. También la gama de frecuencias de interés vendrá determinada por la frecuencia de Nyquist

de la frecuencia de muestreo, como sabe el experto. En la realización presentada, además, un análisis preliminar de la PSD mostró que la mayor parte de la potencia espectral se encontraba en la banda de 0 – 50 MHz, por lo que la CWT se centró en ese rango de frecuencias. Como es sabido, la CWT se aplicó a las señales extendidas simétricamente con el parámetro de discretización de escala voces-
por-octava = 10, que tras el cálculo del paso de banda mínimo y máximo permitido da como resultado 45 escalas con frecuencias aproximadas que van de 2,4 a 50 MHz. Por lo tanto, en este caso el número de escalas utilizables se limitó a 41 (de 3 a 50 MHz), como se muestra en la Fig. 6.

La Fig. 6 muestra una primera parte de la etapa de identificación de sub-bandas de frecuencias A,B,C,D por cada grupo 3a,3b. En la Fig. 4 puede verse que se obtiene una transformada de tiempo-frecuencia T de cada señal fisiológica 1, como una transformada de ondícula continua (CWT). La Fig. 6 muestra un esquema de una transformada de ondícula continua CWT de la señal de HbO profunda de medio-ROI. Asimismo, la Fig. 6 presenta un escalograma de los datos ampliados simétricamente con el cono de influencia. Las líneas blancas discontinuas encierran la señal fisiológica original y las líneas negras continuas delimitan el periodo de la tarea. Un recuadro representa la región del escalograma de la que se extrajeron los coeficientes para el análisis. Se presenta un esquema adicional de la matriz de coeficientes extraída que contiene 41 escalas y 3600 puntos temporales correspondientes al recuadro. Tras la CWT, la matriz de coeficientes completa se conserva para el cálculo posterior de la CWT inversa (es decir, incluyendo los datos correspondientes a los segmentos ampliados), mientras que para la siguiente etapa utilizaríamos únicamente una porción más corta de la matriz. Bajo la hipótesis de que la estimulación, como tarea matemática, puede inducir fluctuaciones de fNIRS diferenciadas para los grupos de afección de control TD y afección objetivo TDAH, deben identificarse las sub-bandas de frecuencia que mostraron mayores sincronizaciones grupales durante la tarea.

Dado que la sincronización grupal puede aparecer como picos transitorios y no de forma constante, se realizó un análisis punto por punto, que permite captar patrones oscilatorios comunes que evolucionan dinámicamente con el tiempo.

Cabe señalar que esta estrategia se inspira en la lógica subyacente del denominado análisis de correlación entre sujetos (CSI), una estrategia basada en datos dedicada a evaluar las respuestas neuronales coherentes a los estímulos.

5 La sincronización entre sujetos instantánea (ISC) se midió utilizando la información de magnitud y fase proporcionada por los coeficientes CWT de valor complejo. En los estudios de RMNf, se han validado medidas como la sincronización de fase entre sujetos y la consistencia de fase por pares para la evaluación de la sincronización de fase instantánea por voxel entre sujetos. Sin embargo, estas medidas se basan únicamente en la uniformidad de los ángulos de fase, ignorando la magnitud. Por lo tanto, cuando se aplican a la fNIRS significa que las señales de baja amplitud afectan a la medición igual que las que tienen una amplitud significativa. Por lo tanto, esta estrategia puede no ser del todo adecuada para los datos de fNIRS en los que los cambios de amplitud están relacionados con la magnitud de la respuesta hemodinámica. Dado que, a medida que aumenta la amplitud, mejora la relación señal-ruido, es razonable argumentar que las observaciones con amplitudes mayores pueden contribuir a una estimación más realista de la sincronización de fase. Bajo este supuesto, se utilizó una medida estrechamente relacionada denominada "coherencia lineal entre ensayos", que combina magnitud y fase en la etapa de normalización. Dado que aquí la medición se realizó entre observaciones de sujetos y no entre ensayos, esta medida se denomina en toda la invención medida de "sincronización entre sujetos" (ISS), omitiendo "lineal" por simplicidad y de forma similar, que comprende una combinación de una medida de sincronización de fase y magnitud, formulada como:

$$ISS(f, t) = \frac{\sum_{k=1}^n F_k(f, t)}{\sqrt{n \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|^2}},$$

donde $F_k(f, t)$ es la estimación espectral de la observación k en la frecuencia f y el tiempo t , y el módulo $||$ representa la norma compleja. ISS también toma valores entre 0 (ausencia de sincronización) y 1 (sincronización perfecta).

La ISS se calculó momento a momento para cada escala a partir de las matrices de coeficientes CWT de cada grupo (es decir, 15 observaciones de participantes por escala). El análisis se limitó únicamente al intervalo de tiempo entre -30 segundos y +30 segundos en torno a la tarea. Este procedimiento se aplicó de forma independiente a los datos de señal superficial SS y de señal limpia CS de cada grupo de sujetos para cada cromóforo y ROI, obteniendo una representación de ISS en el plano de tiempo-frecuencia que también puede visualizarse como un mapa de colores en la Fig. 7a.

Se eligió el ISS máximo observado a lo largo de cada escala, que representa la mayor sincronización de grupo alcanzada en cada frecuencia específica, como puede verse también en la Fig. 7a.

La Fig. 7a, muestra una parte de la etapa de identificación de sub-banda de frecuencia A,B,C,D por cada grupo 3a,3b, una vez obtenida una transformada tiempo-frecuencia T como una transformada de ondícula continua CWT para cada señal fisiológica 1. Esta parte comprende promediar las transformadas de frecuencia temporal T del grupo 3a,3b, calcular una medida de sincronización entre sujetos ISS que puede ser una medida de sincronización de fase, y también una combinación de una medida de sincronización de fase y de magnitud.

Por lo tanto, en la Fig. 7a. se puede observar un esquema del procedimiento para calcular un mapa representativo de sincronización entre sujetos (ISS). Partiendo de las matrices de coeficientes de cada individuo dentro de un grupo (izquierda), se reúnen los datos de valores complejos para cada intervalo de frecuencias (centro) y se calcula la ISS momento a momento para obtener una representación de la fuerza de sincronización dentro del grupo en cada frecuencia a lo largo del tiempo (mapa de colores de la derecha). El gráfico de la derecha representa los máximos y mínimos alcanzados por el ISS a lo largo de las frecuencias, que se utilizan para delimitar las sub-bandas a analizar (líneas discontinuas blancas horizontales), mostradas en la Fig. 7b.

Como se muestra en la Fig. 7b, el máximo local L_{max} se extrae de las transformadas de tiempo-frecuencia promediadas T del grupo 3a,3b, calculado

como la sincronización entre sujetos ISS, y las sub-bandas de frecuencia A,B,C,D del grupo se identifican como rangos de frecuencia alrededor del máximo local L_{max} , en este caso entre el mínimo local L_{min} alrededor de un máximo local L_{max} .

5 Una vez identificadas las sub-bandas de frecuencias A,B,C,D, el método implementado por ordenador comprende además obtener por cada sub-banda de frecuencias A,B,C,D identificadas un patrón de series temporales correspondiente P y seleccionar los uno o más patrones P que tengan valores de similitud d con las señales fisiológicas 1 de cada grupo que diferencien los grupos de señales
10 fisiológicas 1 como biomarcadores funcionales F para identificar la afección objetivo TDAH, y que pueden utilizarse durante el entrenamiento de un clasificador CL de la afección objetivo TDAH. Esta etapa comprende el cálculo de una transformada inversa de tiempo-frecuencia IT a partir de la transformada de tiempo-frecuencia T calculada de las señales fisiológicas 1 por cada sub-banda
15 de frecuencia A,B,C,D para obtener una serie temporal correspondiente t para cada miembro del grupo, es decir, para cada sujeto 2 del grupo 3a,3b; y generando un patrón de series temporales P del grupo promediando la transformada inversa de frecuencia temporal obtenida IT para cada miembro del grupo.

20 Una vez obtenidos uno o más patrones de series temporales P, la selección de uno o varios patrones de series temporales P que diferencien mejor los grupos de señales fisiológicas 1 comprende el cálculo de las series temporales de los valores de similitud d entre cada patrón de series temporales candidato P y las series temporales t de cada miembro del grupo, y seleccionando los patrones de
25 series temporales P con valores de similitud d que mejor diferencien a los grupos como biomarcadores funcionales F. Los patrones de series temporales P se seleccionan como biomarcadores funcionales F basándose en el contraste estadístico a un nivel de significación predefinido.

30 Al igual que las otras medidas de sincronización mencionadas, ISS es una medida compuesta que no existe por sí sola a nivel de un solo sujeto, sino que representa una estadística de resumen de la sincronización de grupo. Por lo tanto, desentrañar la contribución al ISS de cada individuo no es una cuestión sencilla.

Sin embargo, los picos de ISS sugieren que algunos componentes de frecuencia muestran cursos temporales similares entre los individuos, al menos dentro de ciertos intervalos de tiempo. En otras palabras, existen patrones secuenciales comunes al grupo que pueden proporcionar información distintiva para definir la pertenencia a una clase. Este concepto entra dentro del campo interdisciplinar y muy estudiado de la clasificación de series temporales, que engloba una variedad de técnicas para identificar aquellas propiedades (características) que tienen suficiente poder discriminatorio para distinguir entre diferentes clases de series temporales. En el contexto de la presente invención, una técnica muy adecuada podría ser la basada en el marco shapelet, que aborda el problema de la clasificación descubriendo secuencias primitivas de series temporales (shapelets) que se utilizan para cuantificar la similitud entre clases de series temporales. Los shapelets proporcionan información directamente interpretable sobre patrones (formas) que son importantes para comprender cómo difieren las clases de datos, una propiedad deseable para los sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas.

Se aplicaron los fundamentos de la técnica shapelets, pero en lugar de buscar subsecuencias de forma similar independientes de la fase (es decir, las subsecuencias pueden estar situadas en cualquier lugar de la serie), se realizó el análisis dentro de un intervalo de tiempo fijo, teniendo todas las subsecuencias la misma longitud. No se aplicó la traslación de las subsecuencias en el tiempo, lo que implica que la similitud de las series temporales también depende de la fase (es decir, de una alineación temporal coherente). Por lo tanto, en lugar de patrones locales, se capturaron patrones globales presentes en todo un intervalo de tiempo. Con esta estrategia, el término "shapelet" puede no ser apropiado y en su lugar se utiliza el término patrón de series temporales .

Llegados a este punto, necesitamos extraer las series temporales que se utilizarán para identificar los patrones de series temporales representativos P . Los patrones de series temporales medios sugieren las frecuencias que probablemente contengan oscilaciones sincronizadas. Calculando la transformada inversa de tiempo-frecuencia IT como CWT inversa dentro de la subbanda de frecuencia específica A,B,C,D definida por los límites de un pico de ISS,

se pueden reconstruir componentes de banda limitada en el dominio temporal. Para reducir los efectos de borde, se calculó la CWT inversa a partir de la matriz de coeficientes ampliada que reservamos en una etapa anterior. A continuación, las series temporales resultantes se truncaron en el intervalo comprendido entre
5 -30 segundos y +30 segundos alrededor de la tarea. Tras aplicar este procedimiento al CWT de todos los individuos pertenecientes a un grupo, se dispone de un conjunto de series temporales ($n = 15$) para encontrar un patrón de series temporales de referencia para ese grupo en una sub-banda concreta.

10 Dado que todas las series temporales tienen la misma longitud y se encuentran dentro del mismo marco temporal, se puede obtener un patrón de series temporales de referencia adecuado simplemente promediando. Si las series temporales comparten un patrón común, su media debería representar al grupo lo suficientemente bien. Para cuantificar la similitud con el patrón de series
15 temporales de referencia, entre otras posibilidades, se puede calcular una medida sencilla como la distancia euclídea:

$$D(S, T) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (S_i - T_i)^2}$$

donde S denota el patrón de series temporales de referencia y T una serie
20 temporal, ambas de longitud n . Observe que S y T deben estandarizarse para tener media 0 y desviación típica 1, lo que garantiza que operan en la misma escala. La normalización también nos permite relacionar la distancia euclidiana con el coeficiente de correlación ($r=1- D^2/2n$).

25 Para evaluar la capacidad del patrón de series temporales para discriminar entre grupos, se contrastaron las distancias obtenidas de un grupo con las del otro. Por ejemplo, un patrón de series temporales que sea representativo del grupo afección de control TD debería tener distancias menores con los miembros de este grupo que con los miembros del grupo afección objetivo TDAH, y viceversa.

Entre otras medidas de calidad, el estadístico F de análisis de varianza puede utilizarse para evaluar el poder discriminativo de un patrón de series temporales. Este estadístico indica la relación entre la variabilidad entre grupos y la variabilidad dentro de los grupos como:

5

$$F = \frac{\sum_{i=1}^C \frac{(\bar{D}_i - \bar{D})^2}{C - 1}}{\sum_{i=1}^C \sum_{d_j \in D_i} \frac{(d_j - \bar{D}_i)^2}{n - C}}$$

donde C es el número de clases (o grupos; en nuestro caso = 2), $\bar{D}$ es la media global de todas las distancias, $\bar{D}_i$ es la media de las distancias dentro de la clase i , y n es el número de series temporales. Cuanto mejor sea el patrón de series temporales mayor será el valor F , porque la diferencia entre grupos aumenta mientras que disminuye dentro de un grupo. El valor p correspondiente puede calcularse a partir de la distribución F .

15 Sobre la base de los patrones ISS medios, se identificaron en cada uno de ellos cuatro sub-bandas de frecuencias candidatas A,B,C,D que se etiquetaron como A, B, C y D en orden decreciente de frecuencia. Cada sub-banda contiene un pico (máximo local) flanqueado por dos valles (mínimos locales) que delimitan los límites de frecuencia. Para cada patrón ISS, cada uno perteneciente a un grupo de direccionamiento (TD o TDAH), se realizó el siguiente procedimiento para cada sub-banda, como se indica en la Fig. 8: (i) Calcular la CWT inversa dentro de la sub-banda a partir de las matrices de coeficientes extendidas de ambos grupos para obtener las series temporales correspondientes ($n = 15 + 15 = 30$). (ii) Truncar las series temporales hasta el intervalo de tiempo de interés. (iii) Generar el patrón de series temporales de referencia promediando únicamente las series temporales del grupo de direccionamiento ($n = 15$), también puede calcularse una medida de variabilidad como el error estándar de la media (EEM). (iv) Calcular las distancias al patrón de series temporales para las series temporales de ambos grupos. (v) Calcular F y el valor p a partir de las $15 + 15 = 30$ distancias. Dado que cada patrón ISS y sus sub-bandas son comunes a las tres ROI, este procedimiento se aplicó por separado a los datos de cada ROI pero utilizando las mismas sub-bandas. Así,

para cada patrón ISS obtenemos una matriz de 30 x 12 distancias, donde cada fila contiene las medidas de distancia de un individuo y las columnas corresponden a las 4 sub-bandas x 3 ROI. Como hay ocho patrones ISS, la matriz final era de tamaño 30 x 96, 48 columnas para SS y 48 para CS, mientras que 15 filas corresponden al grupo TD y 15 al TDAH. Obsérvese que cada columna tiene un estadístico F y un valor p asociados, que indican lo bien que un patrón de series temporales particular diferencia a los grupos.

En resumen, la estrategia patrón de series temporales tal y como se emplea para transformar las observaciones de datos a diferentes escalas temporales en un espacio de características simple de distancias euclidianas, pero podrían utilizarse otro tipo de características conocidas en el estado de la técnica.

La fig. 8 muestra, por tanto, un ejemplo esquemático del procedimiento para extraer patrones de series temporales de referencia para el grupo de la afección de control TD y contrastarlos con el grupo de la afección objetivo TDAH grupo. Las series temporales por sujeto dentro de una sub-banda de frecuencia específica A,B,C,D se obtienen a partir de su CWT inversa de banda limitada y se promedian únicamente para la afección de control TD grupo para obtener el patrón de series temporales. Se calculan las distancias euclídeas al patrón de series temporales para las series temporales de ambos grupos y, a continuación, se contrastan las varianzas dentro de los grupos y entre ellos para obtener el valor estadístico F .

Para evaluar la viabilidad del procedimiento propuesto para diferenciar entre la afección de control TD y la afección objetivo TDAH, se probaron cuatro clasificadores bien adaptados CL, algoritmos de aprendizaje automático para la clasificación binaria supervisada, a saber, máquina de vectores de soporte lineal (SVM), regresión logística (LR), análisis discriminante lineal (LDA) y Bayes ingenuo gaussiano (NB).

Se seleccionaron estos algoritmos porque son bien conocidos, intrínsecamente interpretables, computacionalmente eficientes y pueden funcionar con tamaños de muestra relativamente pequeños. Bajo una variedad de

sabores (diferentes kernel, regularización, etc.), SVM está presente con mucha frecuencia en los estudios basados en neuroimágenes de trastornos cerebrales, siendo LDA y LR las otras opciones más populares. Aunque se utiliza con menos frecuencia, incluimos NB por su facilidad de aplicación y su buen rendimiento en una variedad de aplicaciones a pesar de la suposición de independencia de características.

Las SVM diferencian las clases encontrando el hiperplano que maximiza la separación (margen) entre los puntos de las mismas. LR realiza el trabajo mediante una función logística (sigmoideal) que modela la variable dependiente y mapea los valores predichos en probabilidades de pertenecer a una u otra clase. LDA asume que los predictores proceden de una distribución de mezcla gaussiana y utiliza funciones discriminantes para estimar la probabilidad de que pertenezcan a cada clase. NB estima la densidad de probabilidad de los predictores dada una clase mapeándolos independientemente en distribuciones normales separadas ajustadas a cada clase. Aunque se basan en modelos diferentes, discriminativos (LR y SVM) frente a generativos (LDA y NB), los cuatro están dentro de la categoría de clasificadores lineales, es decir, para hacer predicciones, los clasificadores intentan aprender la línea que mejor separa los puntos de las dos clases.

Adicionalmente a la supuesta respuesta funcional, las señales de fNIRS también contienen componentes originados por fuerzas sistémicas comunes y actividad local impredecible. Por lo tanto, es muy probable que la matriz de características también contenga datos redundantes y/o irrelevantes que pueden degradar el rendimiento del clasificador por problemas de sobreajuste y ruido. La regularización del modelo puede aplicarse a algunos algoritmos para tener en cuenta el sobreajuste estadístico, pero eso plantea el problema de elegir una técnica adecuada (p. ej. lasso) y encontrar los parámetros de regularización apropiados. Para evitar aumentar la complejidad de los modelos, el problema se abordó reduciendo el espacio de características. La selección de características es una herramienta comúnmente utilizada para obtener un subconjunto más pequeño de las características más relevantes, lo que reduce la complejidad al tiempo que mejora la precisión de la clasificación y la capacidad de generalización.

Una estrategia híbrida razonable consiste en aplicar primero un método de filtro, antes de modelar, para seleccionar algunas características basándose únicamente en sus propiedades intrínsecas. A continuación, pueden emplearse métodos más sofisticados, como los wrappers, para encontrar el mejor subconjunto de características, utilizando el propio clasificador como evaluador. Entre otras, una ventaja de esta selección es una explicación más fácil de la predicción porque los modelos son más sencillos.

Se ha desarrollado una gran variedad de métodos de filtrado, cada uno basado en criterios específicos (información, similitud, etc.) para evaluar las características. A pesar de la amplia oferta, y tras probar algunos de los más populares (relieve, mínima redundancia-máxima relevancia y chi-cuadrado; resultados no mostrados), nos decantamos por una opción bastante directa basada en el estadístico F . Simplemente seleccionamos las características que mostraban valores $p < 0,01$, asumiendo que era muy improbable que sus patrones generadores de series temporales separaran los grupos por azar. De este modo, redujimos significativamente las características de 48 a 5 para SS y de 48 a 10 para CS.

Los métodos de clasificación se aplicaron primero a las características seleccionadas por filtro por separado para SS y CS, y a continuación para todas ellas juntas (SS + CS). Para evaluar el rendimiento predictivo aplicamos dos técnicas de validación cruzada (CV) con fines comparativos, a saber, leave-one-out (LOO) y stratified 5-fold. En la primera, los datos se partitionaron en 30 pliegues en los que cada observación se utilizó una vez como conjunto de prueba y las restantes formaron el conjunto de entrenamiento. En el segundo, se eligieron cinco particiones al azar, cada una con 26 observaciones como conjunto de entrenamiento y 6 como conjunto de prueba; los pliegues se repartieron en 20 repeticiones de Monte-Carlo ($5 \times 20 = 100$ modelos) para reducir la varianza CV, mientras que la estratificación garantizaba que los conjuntos tuvieran la misma proporción de clases (50 % en nuestro caso). Utilizamos 5 en lugar de 10 repeticiones porque con estas últimas el tamaño del conjunto de prueba = 3 sería demasiado próximo al de LOO = 1. Puesto que tratamos únicamente con dos clases y nuestros conjuntos de datos están bien equilibrados (es decir, con la

misma proporción de ambas clases), la precisión, la especificidad y la sensibilidad pueden utilizarse como métricas para evaluar el rendimiento, tal y como se obtienen de las matrices de confusión correspondientes y a continuación se promedian entre pliegues. En este punto, nos centramos en la precisión (una
5 métrica de uso común en la práctica) para comprobar el rendimiento estadísticamente significativo de la clasificación. Así, calculamos el umbral teórico de precisión por encima de la probabilidad basándonos en la distribución binomial acumulativa a $p < 10^{-3}$ para 2 clases (probabilidad = 0,5) y un tamaño de muestra = 30.

10

Después, puede aplicarse un método envolvente para afinar la selección de características, como un algoritmo de selección flotante secuencial hacia delante (SFFS). El SFFS comienza con un conjunto vacío y añade secuencialmente una característica cada vez para crear subconjuntos candidatos
15 que se evalúan mediante validación cruzada. Después, la mejor característica se añade al conjunto. Cuando el tamaño del conjunto seleccionado es >2 , una etapa hacia atrás intenta optimizarlo eliminando una o más características. Este procedimiento se repite hasta que no hay mejora del rendimiento. Las dos técnicas de validación cruzada mencionadas también se aplicaron independientemente a
20 cada clasificador. Cabe destacar que el orden de entrada de las características finalmente seleccionadas nos permite conocer su importancia relativa. También merece la pena mencionar que nuestro envoltorio puede clasificar características por múltiples métricas al mismo tiempo, y que en este trabajo utilizamos dos criterios para seleccionar/eliminar características, la especificidad y a continuación
25 la precisión. Así, si dos (o más) características mejoran por igual la especificidad, se selecciona la que tenga la mejor precisión.

Una vez seleccionado el mejor subconjunto de características para cada clasificador, estimamos la significación estadística del rendimiento observado
30 mediante un procedimiento no paramétrico de permutación de etiquetas que no asume ninguna propiedad estadística particular de los datos. Generamos 5000 remuestreos, cada uno de los cuales permutaba aleatoriamente las etiquetas de las dos clases; realizando la hipótesis nula de que las características no definen la pertenencia a una clase. Para cada dato remuestreado, se evaluó el rendimiento

de la clasificación utilizando el mismo esquema de validación cruzada que para los datos reales. Las métricas de rendimiento observadas se compararon con la distribución nula correspondiente para estimar un valor p. Adicionalmente, se estimó un intervalo percentil con corrección de sesgo del 95 % como intervalo de confianza para cada métrica mediante bootstrapping (con reemplazo) sobre 2000 remuestreos, con cada realización manteniendo la misma proporción de clases (50 %) y al menos tres observaciones distintas en cada clase.

Por último, comprobamos si el rendimiento del wrapper podría haber estado sesgado debido al uso de un conjunto de características prefiltrado que incluía todos los datos en el proceso de selección, es decir, el efecto "peeking". Para ello, repetimos el procedimiento de envoltura pero utilizando el conjunto completo de características (es decir, 96 características), y a continuación comparamos los resultados de rendimiento.

La Fig. 9a muestra la representación ISS en el plano de tiempo-frecuencia obtenida a partir de las CWT complejas de los datos SS para ambos grupos; dentro del rango de 3 a 50 MHz. Del mismo modo, la fig. 9b representa los mapas ISS correspondientes a los datos CS. A primera vista, se aprecian zonas de sincronización bien definidas dentro de ciertas sub-bandas de frecuencias, algunas similares en ambos grupos y otras claramente diferenciadas. Aquí se destacan algunos ejemplos de ellas. En cuanto a la SS, puede observarse una fuerte sincronización en todas las ROI en torno a 33 MHz para la HbO del grupo TD, y en las ROI derecha y media a 7 MHz y por debajo de 4 MHz. Cabe destacar que el grupo de TDAH presenta una SSI aún más fuerte alrededor de 4 MHz en todas las ROI, pero mucho menos evidente a 7 o 33 MHz. En cuanto al CS, aunque en menor medida, el grupo TD también se sincroniza a 33 MHz, mientras que el grupo TD lo hace de forma más difusa y débil. Además, el grupo de TD parece estar más sincronizado durante la primera parte de la tarea a 7 MHz (IRO medio e izquierdo), mientras que el grupo de TDAH se sincroniza en la última parte en torno a 17 MHz. Se observa otra sincronización notable para el HbR del grupo TD a 4 MHz. En general, el análisis del ISS revela una pluralidad de sub-bandas que pueden aportar información sobre las similitudes y diferencias entre los grupos.

La Fig. 9a representa, por tanto, mapas de color de sincronización entre sujetos (ISS) para señales superficiales SS dentro de cada ROI. Las filas superiores corresponden a la HbO para los grupos TD y TDAH, mientras que las inferiores se refieren a la HbR. Los pequeños trazados a la izquierda de cada mapa representan los máximos de SSI a través de las frecuencias para cada caso. Las líneas negras verticales delimitan el intervalo de tarea. Las líneas blancas discontinuas horizontales delimitan las sub-bandas comunes obtenidas promediando los máximos de ISS a través de las ROI. Las etiquetas A-D identifican cada una de estas sub-bandas. La Fig. 9b representa los mapas de color de la sincronización entre sujetos (ISS) para señales-limpias CS de forma similar a la de la Fig. 9a.

Basándose en los máximos locales observados L_{max} , en cada mapa ISS de las Figs. 9a y 9b, se identificaron varios picos dentro de sub-bandas de frecuencia específicas A,B,C,D que contienen componentes oscilatorios que muestran cierta sincronización a nivel de grupo. Dado que se esperaba que tales componentes proporcionaran información para diferenciar entre grupos, fue necesario localizar las sub-bandas de frecuencia A,B,C,D que mostraban mayor poder discriminatorio.

Para simplificar el procedimiento, en cada caso promediamos los datos del ISS en las tres ROI para obtener la media de los máximos del ISS por frecuencia, como se muestra en la Fig. 10. Así, simplificamos el análisis a únicamente un patrón ISS común por cromóforo y tipo de señal para cada uno de los dos grupos, es decir, 2 grupos (TD, TDAH) x 2 cromóforos (HbO, HbR) x 2 tipos de señal (SS, CS) = 8 patrones ISS. Por último, para reducir el ruido, los patrones ISS se suavizaron mediante media móvil utilizando una ventana deslizante de longitud la mitad de las voces por octava (es decir, $10/2 = 5$). Estos patrones se examinaron en las siguientes etapas para identificar los componentes de frecuencia más relevantes.

La tabla 1 muestra las sub-bandas de sincronización comunes estimadas a partir del promedio de los máximos de ISS en todas las ROI, etiquetadas A, B, C y D por frecuencia decreciente, correspondiendo A a la frecuencia de la tarea.

Tipo de señal	Cromóforo	Grupo	Sub-banda de frecuencia (MHz)			
			A	B	C	D
SS	HbO	TD	50 - 21,8	21,8 - 11,7	11,7 - 4,7	4,7 - 3,0
		TDAH	50 - 23,3	23,3 - 14,3	14,3 - 6,7	6,7 - 3,0
	HbR	TD	50 - 23,0	23,0 - 14,3	14,3 - 5,4	5,4 - 3,0
		TDAH	50 - 23,0	23,0 - 14,3	14,3 - 7,7	7,7 - 3,0
CS	HbO	TD	50 - 21,8	21,8 - 11,7	11,7 - 5,4	5,4 - 3,0
		TDAH	50 - 20,3	20,3 - 7,7	7,7 - 4,7	4,7 - 3,0
	HbR	TD	50 - 21,8	21,8 - 11,7	11,7 - 6,7	6,7 - 3,0
		TDAH	50 - 16,5	16,5 - 8,2	8,2 - 5,8	5,8 - 3,0

5

Tabla 1. Límites de frecuencia de cada sub-banda media A a D para señales superficiales (SS) y señales limpias (CS), y para cada cromóforo y grupo.

10 La Fig. 10 ilustra cómo se delinearon estas sub-bandas de frecuencia A,B,C,D localizando el ISS mínimo local Lmin que rodea cada pico o máximo local Lmax. Pueden observarse picos más altos en las sub-bandas A y C para la HbO del grupo TD tanto en SS como en CS, mientras que el grupo de TDAH muestra picos notables en D para SS y B para CS. En cuanto a la HbR, muestra picos

15 claros en A y D en todos los casos. Obsérvese que dentro de la misma sub-banda asignada, en algunos casos los picos están claramente desplazados en frecuencia según el grupo (p. ej. la sub-banda C para CS-HbO). Es evidente de nuevo que los máximos del ISS también revelan diferencias en determinadas frecuencias. La Fig. 10 muestra, por tanto, los patrones medios de sincronización entre sujetos

20 (ISS) a través de las frecuencias. La fila superior corresponde a las señales superficiales (SS) y la inferior a las señales limpias (CS). Los trazos izquierdo y derecho se refieren respectivamente a la HbO y la HbR, con los datos del grupo TD y los datos de TDAH. Los rectángulos horizontales etiquetados identifican cada sub-banda de frecuencias A,B,C,D, cuyos límites están definidos por los mínimos

25 locales Lmin marcados por líneas discontinuas verticales.

La Fig. 11a muestra los patrones de series temporales de referencia obtenidos en cada sub-banda para los datos SS y la Fig. 11b los correspondientes

a los datos CS. Se puede observar una gran variedad de patrones, algunos similares entre los grupos y otros claramente diferentes. Así, por ejemplo, el grupo TD muestra fluctuaciones rítmicas en la sub-banda A de SS-HbO, que son muy consistentes entre los participantes, como refleja el alto ISS (trazos discontinuos); por el contrario, el grupo TDAH muestra una mayor variabilidad entre sujetos. Otro ejemplo es visible en CS-HbR-D, donde el grupo TD muestra un patrón consistente de aumento y a continuación disminución, mientras que el grupo TDAH no. También puede observarse que el grupo TDAH sincroniza CS-HbO-B hacia el final de la tarea, mientras que el TD lo hace visiblemente antes. Una vez más, ciertos patrones de series temporales de P parecen representar bien la respuesta media de su grupo, mientras que no se ajustan al otro.

La tabla 2 muestra el rendimiento obtenido por los clasificadores CL entrenados con las características, los biomarcadores funcionales como los patrones de series temporales seleccionados, que se seleccionaron por filtrado, es decir, aquellos con un valor de $p < 0,01$ de F .

Tipo de señal	Métrica de P.	SVM		LR		LDA		NB	
		5-FO	LOO	5-FO	LOO	5-FO	LOO	5-FO	LOO
SS 5 características	Precisión	73,3	70	80	80	74,5	73,3	80,5	80
	Sensibilidad	78,7	73,3	85,7	86,7	80,7	80	88,7	86,7
	Especificidad	78,7	73,3	85,7	86,7	80,7	80	88,7	86,7
CS 10 características	Precisión	81,2	80	83,5	80	78,7	80	85,5	86,7
	Sensibilidad	82,3	80	82	80	81,7	80	84,7	86,7
	Especificidad	82,3	80	82	80	81,7	80	84,7	86,7
CS y SS 15 características	Precisión	88,7	86,7	88,2	90	85,7	83,3	85,7	86,7
	Sensibilidad	91,3	93,3	91,7	93,3	82,7	73,3	84	86,7
	Especificidad	86	80	84,7	86,7	88,7	93,3	87,3	86,7

Nota: LOO = dejar uno fuera; 5-FO = 5 veces; SVM = máquina de vector de apoyo; LR = regresión logística; LDA = análisis de discriminantes lineales; NB = Bayes sin entrenar.

Tabla 2. Puntuaciones de rendimiento obtenidas por cada modelo de clasificación entrenado con el subconjunto de características seleccionadas por filtrado para shallow-signals (SS), clean-signals (CS) y SS + CS.

La figura 11a presenta las señales superficiales (SS) de referencia patrones de series temporales P para cada sub-banda de frecuencia A,B,C,D dentro de cada ROI. Las filas superiores muestran los patrones de HbO para los grupos de TD y TDAH, mientras que las filas inferiores se refieren a la HbR; los trazos finos representan el EEM del patrón de series temporales. Las líneas discontinuas muestran el curso temporal de la sincronización entre sujetos (SSI) en cada sub-banda de frecuencia A,B,C,D (escala en el eje derecho); en color magenta las

correspondientes a patrones de series temporales con un valor $p < 0,01$ de F . Los recuadros identifican los patrones de series temporales P elegidos por las envolturas como biomarcadores funcionales F (véase la Fig. 12). Los rectángulos sombreados en gris indican cada uno de los 15 segundos de cálculo mental durante la tarea de estimulación S . La Fig. 11b presenta patrones de series temporales de referencia de señales limpias (CS) P con una descripción de los elementos dibujados igual a la de la Fig. 11a.

La Fig. 12 demuestra cómo mejoró mucho el rendimiento al utilizar la envoltura para la selección de características. Observe que, en todos los casos, los modelos de clasificación fueron muy parsimoniosos y no se utilizaron más de tres características. Cuando se comparan por separado, las características CS seleccionadas con el envoltorio obtienen mejores resultados que las SS en general. En cuanto al orden de entrada, para SS la primera característica en entrar siempre pertenece al grupo TD , a la sub-banda A , a la HbO , a la izquierda o a la derecha de la ROI en función del clasificador (" $TD-A-HbO-L$ " o " $TD-A-HbO-R$ " en la Fig. 9). Debería apreciarse que, con respecto al CS , todos los clasificadores coinciden en las dos primeras características " $AD-B-HbO-R$ " y " $TD-D-HbR-L$ " (véase la Fig. 12). Una vez más, los mejores resultados se obtuvieron con $SS + CS$. De hecho, LR y LDA obtuvieron puntuaciones superiores al 99 % en las tres métricas para ambos esquemas de validación cruzada, lo que supone un rendimiento realmente alto. NB obtuvo puntuaciones más bajas, del 91,3 % al 93,3 % en general, mientras que SVM fue el clasificador más débil si se tienen en cuenta todas las métricas.

La Fig. 12 presenta las puntuaciones de rendimiento obtenidas por cada modelo de clasificación utilizando el subconjunto de características seleccionadas por envoltura para señales poco profundas (SS), señales limpias (CS) y $SS + CS$. Los rectángulos de la derecha identifican las características elegidas y su orden de entrada. Cada característica específica tiene un color diferente y su etiqueta es la combinación "Grupo-Banda-Cromóforo- ROI ", siendo TD = grupo TD , AD = $TDAH$, L = izquierda, M = medio y R = derecha.

Al evaluar SS+CS, la envoltura seleccionó las mismas características para LR y LDA en ambos casos de validación cruzada. Cabe destacar que la primera característica fue "AD-B-HbO-R", que también fue la primera para CS. La segunda fue "TD-A-HbO-L", la primera para SS. Por último, "TD-D-HbR-M" de CS completó el conjunto. Observando el historial de envolturas, observamos que "AD-B-HbO-R" consigue por sí solo cerca del 80 % de la precisión, sensibilidad y especificidad, lo que no es sorprendente ya que tiene la F más alta (19,6, valor de $p < 0,0001$). La adición de "TD-A-HbO-L" mejora las puntuaciones hasta el 90 % y con "TD-D-HbR-M" se acercan al 100 %. Por lo tanto, la característica más potente procede de los datos CS-HbO del grupo de TDAH, concretamente de la banda B en la que se aprecia un pico ISS prominente (Fig. 11b). El grupo TD proporciona la siguiente mejor característica en forma de fluctuaciones consistentes de HbO en la frecuencia de la tarea en los datos de SS (véase el pico ISS en la sub-banda A). Por último, un componente CS-HbR muy lento del grupo TD optimiza la clasificación (véase el pico en D). Los patrones de series temporales que generaron estas características se identifican respectivamente con recuadros verdes, rojos y azules en las Fig. 11a y 11b. Cabe destacar que NB también compartió la primera característica, mientras que la segunda y la tercera proceden del mismo grupo, sub-banda y cromóforo, pero de una ROI adyacente.

20

La tabla 3 resume los resultados obtenidos por las envolturas con características SS+CS. En todos los casos (excepto para SVM en sensibilidad con 5 veces) las pruebas de permutación indicaron significación a $p < 0,001$. LR y LDA mostraron las puntuaciones más altas en todas las métricas y también los IC más estrechos. Aunque altamente significativo, NB mostró un rendimiento inferior y CI más amplios, mientras que SVM obtuvo los peores resultados.

25

Señal	Métrica de P	SVM		LR		LDA		NB	
		5-FO	LOO	5-FO	LOO	5-FO	LOO	5-FO	LOO
CS y SS	Precisión	82,5	93,3	93,3	100	99,5	100	99,2	93,3
		$p < 0,001$ [68,2, 95,7]	$p < 0,001$ [80,0, 100]	$p < 0,001$ [95,8, 100]	$p < 0,001$ [96,7, 100]	$p < 0,001$ [96,7, 100]	$p < 0,001$ [96,7, 100]	$p < 0,001$ [80,3, 98,0]	$p < 0,001$ [83,3, 100]
	Sensibilidad	72,3	86,7	99,7	100	99,7	100	91,3	93,3
		$p < 0,001$ [56,0, 73,3]	$p < 0,001$ [66,7, 100]	$p < 0,001$ [93,3, 100]	$p < 0,001$ [93,3, 100]	$p < 0,001$ [92,0, 100]	$p < 0,001$ [93,3, 100]	$p < 0,001$ [73,3, 99,7]	$p < 0,001$ [80,0, 100]
	Especificidad	92,7	100	99,0	100	99,3	100	93,3	93,3
		$p < 0,001$ [78,2, 100]	$p < 0,001$ [86,7, 100]	$p < 0,001$ [91,8, 100]	$p < 0,001$ [93,3, 100]	$p < 0,001$ [90,4, 100]	$p < 0,001$ [93,3, 100]	$p < 0,001$ [80, 100]	$p < 0,001$ [80,0, 100]
Características		2	3	3	3	3	3	3	3

Nota: LOO = dejar uno fuera; 5-FO = 5 veces; SVM = máquina de vector de apoyo; LR = regresión logística; LDA = análisis de discriminantes lineales; NB = Bayes sin entrenar

Tabla 3. Puntuaciones de rendimiento obtenidas por cada modelo de clasificación utilizando el mejor subconjunto de características seleccionadas por envoltura obtenidas a partir de señales superficiales (SS) más señales limpias (CS). La significación

30

estadística se indica mediante valores p y los IC del 95% del rendimiento se representan entre corchetes.

5 Cabe destacar que cuando se utilizó el conjunto completo de características (48 SS + 48 CS) para alimentar las envolturas para LR y LDA, obtuvimos exactamente el mismo subconjunto de características para ambos esquemas de validación cruzada y, por tanto, las mismas puntuaciones y estadísticas. Por lo tanto, la preselección de características no condujo a soluciones más optimistas con un rendimiento inflado, aunque sí redujo el coste computacional.

10

Sorprendentemente, SVM obtuvo los peores resultados en el caso SS+CS, particularmente con la validación cruzada quíntuple, en la que obtuvo las puntuaciones más bajas y también los IC más amplios. En cambio, los demás clasificadores no se vieron afectados por la validación cruzada, alcanzando 15 puntuaciones e IC similares con ambos esquemas (tabla 3). Lo más probable es que el rendimiento del SVM se degradara debido a la falta de una regularización adecuada, lo que provocó una penalización insuficiente por clasificación errónea. Como se ha mencionado, uno de los objetivos era evitar cualquier ajuste de hiperparámetros y, por lo tanto, preferimos descartar la SVM en el contexto del 20 presente estudio.

Como se observa en la Fig. 12 y en la tabla 3, LR y LDA ganaron en la tarea de clasificación cuando se entrenaron con características SS+CS. Ambos coincidieron en la misma solución envolvente, que fue exactamente la misma para 25 las características preseleccionadas por filtrado y para el conjunto completo. Además, obtuvieron puntuaciones comparables (>99 %) en todas las métricas (significativas a $p < 0,001$, pero ahora utilizando pruebas de permutación para definir la hipótesis nula). Adicionalmente, los IC del 95 % fueron igualmente estrechos, aunque sesgados debido a que las puntuaciones estaban cerca del 30 techo del 100 %. Se sabe que la validación cruzada tiende hacia límites de confianza más estrechos a medida que la precisión se acerca al 100 %, pero cada vez más amplios y asimétricos a medida que disminuye el tamaño de la muestra, lo que puede llevar a subestimar los errores de predicción y especialmente con la validación cruzada LOO. A pesar de contar únicamente con 30 muestras, 35 comprobamos que el límite inferior del IC para la precisión nunca fue <95,8 % y

se alejó menos de un 5 % de la media en todos los casos, una desviación inferior al 15 % general esperado para una clasificación binaria con este número de muestras. Los resultados sugieren que las pocas características seleccionadas cumplen los supuestos estadísticos requeridos por LR y LDA para que las observaciones sean altamente separables en 2 clases. El resto de esta discusión se centra en LR y LDA y sus tres características compartidas seleccionadas de forma envolvente.

LOO y k veces son los métodos de validación cruzada más comúnmente adoptados en los estudios sobre TDAH; además de retención, que parece más apropiado para grandes conjuntos de datos. Algunos investigadores han sugerido que LOO puede ser más útil en un escenario de diagnóstico, mientras que otros recomiendan k veces o divisiones aleatorias repetidas para obtener estimaciones más estables. En cualquier caso, se sabe que la validación cruzada se ve comprometida por los tamaños de muestra pequeños, particularmente si hay muchos predictores, que tienden a sobreestimar la precisión predictiva en un grado variable en función de las particularidades del estudio. En vista de ello, probamos LOO y 5 veces esperando diferencias en el rendimiento, con LOO mostrando puntuaciones más optimistas y límites de confianza más amplios. Sin embargo, descubrimos que ambos daban resultados muy similares con LR y LDA (tabla 3), lo que sugiere que las tres características elegidas son predictores lo suficientemente buenos como para producir medidas de validación cruzada estables independientemente del método.

Según una realización divulgada en las Figs. 13 a 17, los biomarcadores funcionales seleccionados para identificar la afección objetivo son uno o más patrones de series de frecuencia. Como se muestra en la Fig. 13, el método puede incluir, para cada uno del primer grupo 3a y del segundo grupo 3b de señales fisiológicas 1, la identificación de al menos una sub-banda de frecuencias A. En este caso se identifica una sub-banda de frecuencias correspondiente al rango de frecuencias de 0,0025 Hz a 0,145 Hz. Este rango de frecuencias incluye las oscilaciones provocadas por la tarea cognitiva y las oscilaciones relacionadas con la actividad miogénica, neurogénica y endotelial. No obstante, se prevé la utilización de otros rangos de frecuencias y más sub-bandas de frecuencias. En

esta realización, tanto el primer grupo 3a como el segundo grupo 3b estarán asociados a la misma sub-banda de frecuencias A. Como también se muestra, el método incluye además la obtención por la sub-banda de frecuencias A identificada de cada uno de los primer grupo 3a y el segundo grupo 3b, que es la misma sub-banda de frecuencias A, de un patrón correspondiente P, en esta realización un patrón de series de frecuencias P, también conocido como patrón espectral, que puede ser la media de la potencia de cada frecuencia en la sub-banda de frecuencias A y dentro de un intervalo de tiempo para las señales fisiológicas 1 de cada sujeto 2 del primer grupo 3a, y un patrón de serie de frecuencias P puede ser la media de la potencia de cada frecuencia en la sub-banda de frecuencias A y dentro de un intervalo de tiempo para las señales fisiológicas 1 de cada sujeto 2 del segundo grupo 3b. Aunque en la fig. 13 se ilustra únicamente una sub-banda de frecuencias A, como se ha explicado anteriormente, la divulgación no se limita a ella y, como tal, según otras realizaciones, pueden identificarse sub-bandas de frecuencias superiores a una. Obsérvese que los patrones de series de frecuencia P representados también incluyen en línea discontinua un intervalo de confianza, correspondiente al 95 %.

La fig. 14 muestra un ejemplo de generación de cuatro señales IPS de espectro de potencia de intervalo a partir de una señal fisiológica 1 del sujeto 2 de un grupo 3a, 3b que posteriormente se promediarán con otras señales IPS de espectro de potencia de otros sujetos 2 del mismo grupo 3a, 3b para obtener un patrón de serie de frecuencias P para un intervalo dado para el grupo dado 3a, 3b. Como se muestra en la Fig. 14, para cada señal fisiológica 1 se aplica una transformada de tiempo-frecuencia T, obteniéndose el espectro de la señal fisiológica 1 dentro de un intervalo de tiempo, que puede ser el mismo intervalo de tiempo de la señal fisiológica 1. Este espectro también se denomina escalograma. El escalograma puede normalizarse de modo que la potencia máxima sea 1. La transformada de tiempo-frecuencia T puede ser, por ejemplo, una transformada de ondícula continua CWT que utilice como función de ondícula madre una función Morlet compleja, pero pueden utilizarse como alternativa otras transformadas de tiempo-frecuencia como la FFT u otras funciones de ondícula para la transformada de ondícula continua. El intervalo de tiempo puede dividirse en intervalos, por ejemplo cuatro intervalos como se presenta en la Fig. 14. Para cada intervalo, se

calcula el espectro de potencia del intervalo IPS promediando el espectro de potencia del intervalo. También se contempla un único intervalo o más intervalos. Los intervalos de tiempo mostrados INTERVALO 2 e INTERVALO 3 corresponden a la tarea cognitiva presentada anteriormente, por lo que se espera que los intervalos de tiempo correspondientes a la tarea cognitiva sean los más representativos para obtener los biomarcadores funcionales F. Aunque los biomarcadores funcionales F podrían obtenerse a partir de otros intervalos, en el siguiente ejemplo se considerará únicamente el INTERVALO 3.

Las Figs. 15a y 15b muestran la generación del patrón de la serie de frecuencias P correspondiente al primer grupo 3a para el INTERVALO 3 y la sub-banda A, promediando el espectro de potencia del intervalo IPS correspondiente a cada sujeto 2 del primer grupo 3a, y la generación del patrón de la serie de frecuencias P correspondiente al segundo grupo 3b para el INTERVALO 3 y la sub-banda A, promediando el espectro de potencia del intervalo IPS correspondiente a cada sujeto 2 del segundo grupo 3b. Cada patrón de series de frecuencia P puede considerarse una firma espectral para su respectivo grupo 3a, 3b. Una vez obtenido un patrón de series de frecuencias P, un patrón espectral, por la sub-banda de frecuencias A para cada uno del primer grupo 3a y del segundo grupo 3b, el método incluye además la selección de uno o más patrones de series de frecuencias P representativos que tengan valores de similitud d con las señales fisiológicas 1 de cada grupo que diferencien los grupos de señales fisiológicas 1 como biomarcador funcional F para identificar una afección objetivo TDAH, que puedan utilizarse para entrenar un clasificador CL de la afección objetivo TDAH. Como se ha explicado anteriormente, el valor de similitud d puede ser la distancia euclidiana.

Del mismo modo, como se explicó anteriormente en la fig. 2, la fig. 16 divulga un clasificador CL que se entrena para detectar la afección objetivo TDAH y la afección de control TD utilizando los valores de similitud d con los biomarcadores funcionales F seleccionados de las señales fisiológicas anteriores 1 de cada uno del primer grupo 3a y del segundo grupo 3b. Naturalmente, como en este caso los biomarcadores funcionales F son patrones de series de frecuencia, los valores de similitud d se calcularán basándose en la transformada de tiempo-frecuencia T de

las señales fisiológicas 1, es decir, a partir de su señal de espectro de potencia de intervalo IPS para el intervalo de tiempo. El clasificador CL, que puede basarse, por ejemplo, en la regresión logística o en máquinas de vectores de soporte, se entrena mediante aprendizaje supervisado, y cada valor de similitud d se alimenta al clasificador CL indicando si el valor de similitud d corresponde a una señal fisiológica 1 del primer grupo 3a, que presenta la afección objetivo TDAH, o a una señal fisiológica 1 del segundo grupo 3b de una afección de control TD que no presenta la afección objetivo TDAH. Esta información puede alimentarse como una probabilidad de que la señal fisiológica 1 sea del primer grupo 3a, presentando así la afección objetivo TDAH.

Una vez entrenado el clasificador CL, puede ejecutarse un método implementado por ordenador para identificar una afección objetivo TDAH en un sujeto, de forma similar a la explicada anteriormente en la Fig. 3. Por ejemplo, como se ilustra en la fig. 17, el método puede incluir la obtención de una señal fisiológica 1 de un sujeto durante una estimulación S, y el procesamiento de la señal fisiológica 1 en el clasificador CL para identificar la afección objetivo TDAH en el sujeto. La transformada de tiempo-frecuencia T puede aplicarse a la señal fisiológica 1 para obtener su espectro de potencia de intervalo IPS para el intervalo de tiempo antes de alimentar la señal fisiológica 1 al clasificador CL. La señal fisiológica 1 y la estimulación S deben ser equivalentes a la señal fisiológica 1 y la estimulación S utilizadas durante el entrenamiento, de modo que la señal fisiológica 1 obtenida del sujeto 2 pueda clasificarse. Por ejemplo, la salida del clasificador CL puede ser una probabilidad de que la señal fisiológica 1 pertenezca al primer grupo 3a, teniendo así la afección objetivo TDAH. Si esta probabilidad es superior a un umbral, también puede darse una salida binaria, informando así de que es probable que el sujeto muestre la afección objetivo TDAH.

Como se ha explicado anteriormente, se prevé que las señales fisiológicas 1 puedan ser señales cerebrales externas procedentes de tres regiones de interés (ROI), derecha, media, izquierda, a diferentes cromóforos HbO, HbR, HbT y diferente tipo de señal (señal superficial -SS- y señal limpia -CS-) a partir de las cuales se puede obtener un escalograma como se ha explicado anteriormente. También pueden utilizarse combinaciones de señales fisiológicas 1 del mismo

usuario 2, por ejemplo, puede utilizarse un escalograma del espectro cruzado entre HbO y Hb de la misma región de interés, y el espectro cruzado entre el mismo cromóforo (HbO, HbR o HbT) de diferente región de interés.

5 Según una realización ilustrativa, los métodos y operaciones ilustrados anteriormente pueden implementarse en un dispositivo electrónico o en un ordenador. Por ejemplo, el dispositivo electrónico puede incluir una memoria que almacene una o más instrucciones, y un procesador configurado para ejecutar las
10 una o más instrucciones para: obtener, basándose en un procedimiento de estimulación, un primer grupo de primeras señales fisiológicas de uno o más primeros sujetos que representen una afección objetivo, y un segundo grupo de segundas señales fisiológicas de uno o más segundos sujetos que representen una afección de control que no presente la afección objetivo, identificar al menos una sub-banda de frecuencias para cada uno del primer grupo y del segundo
15 grupo, la al menos una sub-banda de frecuencias preferentemente correspondiente a una o más frecuencias que muestren una mayor sincronización de grupo que otras frecuencias; obtener, para cada una de la pluralidad de sub-bandas de frecuencias, al menos un patrón correspondiente, preferentemente un patrón de series temporales, y seleccionar, como biomarcadores funcionales para
20 identificar la afección objetivo, el uno o más patrones, preferentemente uno o más patrones de series temporales o uno o más patrones de series de frecuencias, que tengan valores de similitud correspondientes a las primeras señales fisiológicas del primer grupo o a las segundas señales fisiológicas del segundo grupo que diferencien las primeras señales fisiológicas del primer grupo y las segundas
25 señales fisiológicas del segundo grupo.

 Según una realización ilustrativa, se proporciona un medio no transitorio legible por ordenador que tiene almacenado en él un programa informático que incluye instrucciones que, cuando se ejecutan, hacen que una máquina realice un
30 método que incluye la obtención, basada en un procedimiento de estimulación, de un primer grupo de primeras señales fisiológicas de uno o más primeros sujetos que representan una afección objetivo, y un segundo grupo de segundas señales fisiológicas de uno o más segundos sujetos que representan una afección de control que no presenta la afección objetivo, identificando una o más sub-bandas

de frecuencias para cada uno del primer grupo y del segundo grupo, una pluralidad de sub-bandas de frecuencia puede corresponder a frecuencias que muestran una mayor sincronización de grupo que otras frecuencias, obteniendo, para cada sub-banda de frecuencia, al menos un patrón correspondiente, que puede ser un

5 patrón de serie temporal o un patrón de serie de frecuencia, seleccionando, como biomarcadores funcionales para identificar la afección objetivo, uno o más patrones que tengan valores de similitud correspondientes a las primeras señales fisiológicas del primer grupo o a las segundas señales fisiológicas del segundo grupo que diferencien las primeras señales fisiológicas del primer grupo y las

10 segundas señales fisiológicas del segundo grupo. Según una realización, la máquina puede ser un ordenador o un procesador de hardware.

Si bien la presente divulgación se ha descrito con referencia a realizaciones ilustrativas de la misma, resultará evidente para los expertos en la materia que

15 pueden introducirse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente divulgación, como se expone en las reivindicaciones siguientes y sus equivalentes.