



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Diagnóstico de niños con TDAH mediante el análisis Wavelet

Tesis presentada para obtener el título de:

**Maestría en Ciencias
(Física Aplicada)**

Presenta:

Lic. José Gerardo Suárez García

Dr. Benito de Celis Alonso
Dr. Eduardo Moreno Barbosa

Noviembre de 2016

Título: Diagnóstico de niños con TDAH mediante el análisis Wavelet
Estudiante: JOSÉ GERARDO SUÁREZ GARCÍA

COMITÉ

Dr. Mario Iván Martínez Hernández
Presidente

Dr. Javier Miguel Hernández López
Secretario

Dra. Silvia Hidalgo Tobón
Vocal

Dr. Guillermo Tejeda Muñoz
Suplente

Dr. Benito de Celis Alonso
Asesor

Dr. Eduardo Moreno Barbosa
Asesor

Índice general

Introducción	III
1. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Etiología	2
1.2.1. Estudios previos del TDAH: técnicas de imagen o neurológicas	2
1.2.2. Neuroquímica	3
1.3. Diagnóstico	4
1.3.1. DSM-5	4
1.3.2. Comorbilidad	5
1.3.3. Diagnóstico basado en análisis de datos fisiológicos y de imagen	5
2. Resonancia Magnética	7
2.1. Principios básicos de la Resonancia Magnética	7
2.1.1. Núcleo atómico bajo un campo magnético	7
2.1.2. Magnetización de un elemento de volumen	8
2.1.3. Excitación nuclear por impulsos de radiofrecuencia: resonancia	9
2.1.4. Antenas de radiofrecuencia	10
2.2. Relajación	10
2.2.1. Relajación longitudinal: T1	11
2.2.2. Relajación transversal: T2 y T2*	11
2.3. Resonancia Magnética Funcional	13
2.3.1. Señal BOLD en estado de reposo	13
3. Transformada Wavelet Continua	15
3.1. Wavelet	15
3.2. Cálculo de la Transformada Wavelet Continua	16
3.3. Análisis energético de la transformada wavelet	17
3.4. Relación entre escala y frecuencia	19
4. Métodos	21
4.1. Voluntarios	21
4.2. Preprocesamiento	21
4.3. Análisis de datos	22
4.3.1. Caracterización de escalogramas	22
4.3.2. Histogramas de escalas y energías	24
4.3.3. Diferencias muestrales	24
4.3.4. Modelo de regresión lineal múltiple	24
4.3.5. Modelos de diferentes combinaciones e histogramas	25
5. Resultados	29

6. Discusión	57
6.1. Primer parte	58
6.1.1. Número de voluntarios y variables X_i	58
6.1.2. Histogramas de escalas y energías	59
6.1.3. Pruebas estadísticas	59
6.1.4. 208 modelos	60
6.1.5. Combinación de 13 modelos	60
6.1.6. Combinación de 39 modelos	61
6.2. Segunda parte	63
6.2.1. Trabajo preliminar	63
6.2.2. Sujetos independientes	63
6.3. Comentarios generales	65
7. Conclusiones	67
Bibliografía	68

Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un padecimiento crónico que se caracteriza por síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad. Éste afecta el funcionamiento académico, familiar, social y laboral de quien lo padece. Este no es un trastorno exclusivo de la época actual, ya que existen referencias de su existencia desde el s. XVII. Sin embargo, conforme ha pasado el tiempo, se ha convertido en el desorden neuropsicológico más frecuente en la consulta psiquiátrica de niños y adolescentes. Se estima que su prevalencia a nivel mundial es del 5 %, por lo cual en México existen al menos un millón y medio de niños que padecen el trastorno. Además, existe la posibilidad de que haya un sobrediagnóstico, debido al aumento cada vez mayor de casos diagnosticados, además del hecho de que no existe una prueba diagnóstica específica y solo se utilizan herramientas de valoración clínica; por otro lado, debido a la alta comorbilidad con otras psicopatologías, se dificulta su correcto diagnóstico. Es por ello que existe la necesidad de desarrollar nuevas herramientas que ayuden a diagnosticar con mayor certeza este trastorno, para poder elegir de ser necesario el tratamiento más adecuado y oportuno para el paciente, mejorando entonces su calidad de vida.

El principal objetivo del trabajo de tesis consistió en el estudio de un método de diagnóstico para niños con TDAH basado en la caracterización de sus señales dependientes del nivel de oxigenación en sangre (o señales BOLD por sus siglas en inglés), obtenidas mediante resonancia magnética funcional en estado de reposo. Los voluntarios empleados en el trabajo fueron niños varones, diestros, sin otros padecimientos crónicos reportados y con edades entre 7 y 13 años. Los datos se obtuvieron de la base de datos llamada *The ADHD-200 Sample*.

El trabajo se dividió en dos partes basándose en dos objetivos secundarios. El primero fue diferenciar individualmente a voluntarios con TDAH de los control, mediante la creación de un modelo que combinara información acerca de las diferencias muestrales entre ambos grupos de estudio. El segundo consistió en usar las características del modelo que mejores resultados dio en la primer parte, para crear otro modelo el cual fuera aplicado a voluntarios que no fueron utilizados para su creación ni para hallar las diferencias muestrales.

Para la primer parte se aplicó la Transformada Wavelet Continua a las señales BOLD de 116 regiones del cerebro completo (según el atlas Automated Anatomical Label (AAL)), de 47 voluntarios con TDAH y 47 voluntarios control pertenecientes al New York University Child Study Center (NYU) y a la Pekin University (PU). En la transformada se ocuparon 4 wavelets madre distintas: Coiflets 1, Sombrero Mexicano, Daubechies 2 y Daubechies 3; además, se utilizaron 13 escalas y los primeros 172 volúmenes EPI de las señales. Luego, se obtuvieron los escalogramas de cada región y se caracterizaron mediante un método que se desarrolló llamado *Restas entre Máximos*, utilizando 1, 5, 10 y 20 máximos. Esta caracterización en esencia reacomodó las 13 escalas en 13 ubicaciones según la homogeneidad de sus máximos en los escalogramas. Así, para cada voluntario y cada región del cerebro se obtuvo un conjunto de 13 escalas reacomodadas además de sus respectivas energías normalizadas. Posteriormente, para conocer si existían diferencias muestrales entre los datos de ambos grupos de estudio, se aplicó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Los datos que se compararon consistieron en el conjunto de escalas reordenadas en una misma ubicación y correspondientes a la misma región del cerebro, además de las energías normalizadas de las escalas. Una vez identificadas las diferencias muestrales, se buscó algún método que permitiera diferenciar de manera individual a los voluntarios. Se propuso la creación de un modelo de regresión lineal múltiple para tal fin. De los 47 voluntarios de cada grupo se utilizó a 7 para la creación del modelo, teniendo así un total de 14. Las variables independientes se eligieron como aquellas cantidades, ya sean escalas o sus energías normalizadas, que en las regiones del cerebro presentaron mayores diferencias significativas, es decir, con menores valores p tras aplicar las pruebas estadísticas. La variable dependiente del modelo contuvo información respecto de si se trataba de un voluntario con TDAH o control; arbitrariamente se

eligió para los primeros un valor de 0 y para los segundos un valor de 100. Una vez creado el modelo se aplicó a los restantes 40 voluntarios de cada grupo. Se construyó un modelo para cada una de las 13 ubicaciones, 4 wavelets y 4 cantidades de máximos, obteniendo así un total de 208 modelos individuales. Para cada modelo se calculó su sensibilidad, especificidad y exactitud. Ciertas combinaciones entre algunos modelos se llevaron a cabo para mejorar las predicciones. Además, se hicieron histogramas de las variables utilizadas en los modelos combinados. Para la segunda parte, se incluyeron voluntarios del Oregon Health and Science University (OHSU) y el Kennedy Krieger Institute (KKI), siendo 25 voluntarios con TDAH y 25 voluntarios control. Observando los mejores resultados de la primera parte, se realizó un procedimiento similar para esta segunda, pero difirió en que las diferencias muestrales se obtuvieron solo entre todos los voluntarios del NYU (en la primera parte fueron los del NYU y de la PU), siendo 28 control y 36 TDAH; luego, a partir de un subconjunto de voluntarios del OHSU se crearon los modelos; y finalmente, se aplicaron éstos a los restantes sujetos de aquel sitio y aquéllos que pertenecían al KKI. Es decir, se probaron los modelos sobre voluntarios que no fueron ocupados para hallar las diferencias muestrales ni para crear los modelos.

Parte del trabajo se expuso en una presentación oral durante el *14th Mexican Symposium on Medical Physics*, el cual se llevó a cabo en la Ciudad de México del 18 al 21 de Marzo de 2016. El manuscrito de la presentación fue posteriormente publicado en el *AIP Conference Proceedings*. La publicación se anexa al final del trabajo de tesis.

Capítulo 1

Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es el desorden neuropsicológico que se atiende con mayor frecuencia en la consulta psiquiátrica de niños y adolescentes. Es un padecimiento crónico que se caracteriza por tres síntomas principales: inatención, hiperactividad e impulsividad; éstos afectan el funcionamiento académico, familiar, social y laboral de la persona que lo padece. Se estima que su prevalencia a nivel mundial es del 5%, aunque varía entre regiones, siendo mayor en países desarrollados; se calcula así que en México existen al menos un millón y medio de niños con este trastorno [1]. Numerosos estudios sustentan el origen genético del TDAH. Actualmente el diagnóstico se realiza de forma clínica y no existen pruebas de laboratorio las cuales confirmen o descarten este desorden. Se sabe además que existe una elevada comorbilidad con otras psicopatologías lo cual dificulta su correcto diagnóstico.

1.1. Antecedentes

El TDAH no es un transtorno exclusivo de la época actual, ya que fue descrito por primera vez en el libro titulado *Una investigación sobre la naturaleza de la enajenación mental*, escrito por el médico escocés Sir Alexander Crichton en el año de 1798. En esta obra, el autor describió los síntomas de lo que ahora se conoce como TDAH del tipo inatento, y que por entonces Crichton lo llamó *intquietud mental*, ya que observó cómo algunos niños tenían dificultad para prestar atención de forma correcta [2]. Posteriormente, en 1845, el médico alemán e ilustrador de cuentos Heinrich Hoffman, en dos de sus cuentos titulados *Zappelphilipp (El inquieto Felipe)* y *Hans Guck-in-die-Luft (Juan el que vive en el cielo)*, contenidos en el libro *Der Struwwelpfer (Pedro Melenas)*, señaló problemas de inatención e hiperactividad en sus personajes.

Posteriormente en el año de 1902, el doctor inglés George Frederic Still publicó un artículo en la revista médica *The Lancet*, en donde presentó la primer evidencia científica del trastorno [3]. En su publicación describió a un grupo de niños con síntomas similares a lo que hoy se conoce como TDAH del tipo combinado, es decir, presentaban inatención, hiperactividad y falta de inhibición de sus impulsos. Still ya anticipaba que la etiología de aquellos síntomas no eran resultado de la educación que recibían los niños, sino que era un trastorno neurológico en el cual la herencia jugaba un papel importante.

La relación entre aquellos síntomas y un daño cerebral fue en aumento en la segunda década del siglo XX, ya que durante la epidemia mundial de influenza y encefalitis, los niños que sobrevivieron mostraron comportamiento irrespetuoso, impulsivo, con conducta explosiva e hiperactividad.

En los años cuarenta se observó que los medicamentos estimulantes, como las anfetaminas, tenían un efecto de relajación en niños hiperactivos, mientras que los medicamentos relajantes tenían un efecto estimulante [4]. Posterior a estos hallazgos paradójicos, se comenzó a administrar psicoestimulantes a aquellos niños.

A partir de los años cincuenta se consideró al conjunto de síntomas de inatención, impulsividad e hiperactividad como provenientes de un claro daño cerebral, aunque no siempre se trataba de un daño evidente, siendo más bien ligero y poco perceptible [2].

En los sesenta, obtiene relevancia el concepto de “*síndrome del niño hiperquinético*”, haciendo referencia al exceso de actividad motora el cual es característico de este desorden. En 1968 se considera por primera vez a este trastorno como tal, ya que el DSM-II (del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), lo describe como “*trastorno hipercinético impulsivo*”.

En 1978, la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9) de la Organización Mundial de la Salud, lo definió como *síndrome hiperquinético*. En 1980, la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), definió en el DSM-III el “*trastorno por déficit de la atención*”, el cual podía presentarse con o sin hiperactividad. En 1987, el DSM-III-R presentó el término actual “*trastorno por déficit de atención con hiperactividad*”. En 1993, en la décima versión del CIE, aparece como “*trastornos hiperquinéticos*”. En 1994, el DSM-IV distingue los tres subtipos de este trastorno, los cuales son: *tipo combinado*, *tipo con predominio del déficit de atención* y *tipo con predominio hiperactivo-impulsivo*. Actualmente la definición más aceptada y utilizada es la proporcionada por el DSM-5 publicado en el 2013.

1.2. Etiología

Recientemente ha existido un incremento en la cantidad de estudios llevados a cabo para tratar de comprender y definir al TDAH. Éstos han permitido sugerir que su origen es genético. Algunos estudios han señalado que el desorden es altamente hereditario y se puede relacionar a un déficit neurobiológico, principalmente en la corteza prefrontal y en los sistemas subcorticales asociados. Se ha hallado que éste aumenta su frecuencia en sujetos quienes tienen a familiares de primer grado padeciendo aquel trastorno. Se considera la heredabilidad del TDAH de 0.6 a 0.9. En base a estudios que se han realizado en gemelos para evaluar la heredabilidad del TDAH, ésta se ha estimado del 75 %, por lo cual se considera que es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor componente hereditario [10]. Además, factores tóxicos, ambientales, virales, problemas durante el embarazo, el parto y otros, pueden alterar el desarrollo normal del cerebro y por ende probablemente desempeñar un papel en la etiología del TDAH [5]. Se considera que el TDAH tiene una elevada carga genética e influenciado por factores ambientales. Los factores psicosociales, condiciones de estrés y ansiedad también contribuyen al inicio y perduración del TDAH. Investigaciones señalan que el ambiente familiar es de suma importancia en la evolución del trastorno debido a que, aunque no se considera como la causa del TDAH, preserva o aumenta los síntomas del trastorno. Además, se considera que el nivel socioeconómico es también un factor de riesgo [10].

1.2.1. Estudios previos del TDAH: técnicas de imagen o neurológicas

Recientes estudios indican que el TDAH es principalmente caracterizado por un déficit neuropsicológico de funciones ejecutivas (grupo de habilidades mentales de alto orden tales como: planificación, organización, secuenciación, relaciones causales, razonamiento lógico, pensamiento deductivo, etc.), siendo la corteza prefrontal la principal involucrada en estas funciones [6].

Investigaciones hechas mediante imagen por resonancia magnética estructural, han hallado que niños con TDAH, en comparación a los control, muestran un desarrollo tardío en las redes fronto-estriar, fronto-temporal-parietal y fronto-cerebelar [7]. Estas regiones están involucradas en el control de las funciones ejecutivas antes mencionadas.

También se ha demostrado que hay una disminución en el volumen y espesor cortical en algunas partes de las regiones frontal y temporal-parietal, en los ganglios basales (conformados por el núcleo caudado, el núcleo lenticular, el núcleo subtalámico y la sustancia negra), el giro cingulado, el vermis y el cerebelo [8]. Durante la infancia, existen cambios anatómicos que se presentan como un engrosamiento o maduración de la corteza cerebral, debido a la formación de nuevas conexiones neuronales. Al respecto, en un estudio la maduración máxima del espesor cortical se encontró retrasado en niños con TDAH en un promedio de 3 años considerando todas las regiones corticales, con un máximo de 4 y 5 años de retraso en las áreas frontal y temporal, respectivamente [9]. Así por ejemplo, niños sin TDAH alcanzan el 50 % de la maduración máxima de su corteza cerebral en el área frontal a la edad aproximada de 7 años y medio, mientras que los niños con TDAH lo consiguen a los 11 años y medio.

Estudios de electroencefalograma y mapeo cerebral han indicado la existencia de un incremento o decremento en la actividad cerebral principalmente en áreas frontales [10]. El putamen, el cual se asocia con las regiones motoras primarias y suplementarias, que pueden contribuir a los síntomas motores del TDAH [6], es más pequeño bilateralmente y hay una disminución del globo pálido derecho.

1.2 Etiología

Existe evidencia a partir de estudios de conectividad funcional de que las anomalías funcionales en el TDAH no solo afectan regiones aisladas del cerebro, sino también regiones interconectadas entre sí. Estudios de resonancia magnética funcional en estado de reposo mostraron que en sujetos con TDAH existe una conectividad funcional reducida en las redes fronto-estriada, fronto-parietal, temporal-parietal y fronto-cerebelar [11]. Las redes en estado de reposo del cerebro muestran fluctuaciones lentas correlacionadas en la señal de resonancia magnética BOLD (del inglés Blood Oxygen Level Dependent), en diferentes regiones del cerebro y con frecuencias entre 0.01 y 0.1 Hz [12]. Estas redes aparecen entre regiones del cerebro que están involucradas en tareas similares, como la visión, el movimiento, etc. Se sabe que evolucionan con el paso del tiempo, que son moldeables y que se ven afectadas por casi cualquier desorden neurodegenerativo [13]. En diferentes estudios se ha encontrado que estas redes tienen menor o mayor actividad en sujetos con TDAH en comparación a sanos. Análisis de Homogeneidad Regional (ReHo), los cuales miden el grado de sincronización de las fluctuaciones de la señal BOLD entre voxels vecinos dentro de un región específica del cerebro, han hallado diferencias entre sujetos con TDAH respecto a controles; éstas consistieron en mayor homogeneidad bilateralmente en el córtex cingulado anterior dorsal, cerebelo, tálamo, puente de Varolio e ínsula. En este mismo tipo de estudios se ha descubierto ausencia de correlaciones de homogeneidad entre el cerebelo, el cuerpo estriado y córtex frontal en sujetos con TDAH, las cuales en cambio sí se hallan en sanos. Por otra parte, investigaciones sobre Amplitud de Fluctuaciones de Baja Frecuencia (ALFF, por sus siglas en inglés) han encontrado que éstas están incrementadas en pacientes jóvenes con TDAH en el córtex cingulado anterior derecho, el cortex sensoriomotor izquierdo y bilateralmente en el tronco cerebral [13].

1.2.2. Neuroquímica

Las teorías sobre el origen del TDAH que implican anomalías en las vías dopaminérgicas, las cuales regulan entre otras la red fronto-estriada, han sido apoyadas por estudios de imagen entre otras evidencias (como las ya mencionadas anteriormente), por lo cual se ha convertido en la teoría neurobiológica del TDAH más aceptada [10]. Al postularse la hipótesis hipodopaminérgica (baja concentración de dopamina) como base del trastorno, las investigaciones moleculares se han centrado en el estudio de los genes que regulan la actividad de la dopamina. La desregularización de la dopamina se ha relacionado con el TDAH debido a la siguiente evidencia:

- Lesiones en los sistemas dopaminérgicos en ratas ha mostrado la presencia posterior de hiperactividad motora y déficit de aprendizaje que pueden ser reguladas con psicoestimulantes.
- Observaciones clínicas de pacientes con este trastorno que responden favorablemente a la medicación con psicoestimulantes, los cuales aumentan la concentración extracelular de dopamina.
- Alteraciones morfológicas y funcionales en el cerebro de individuos con TDAH, detectadas principalmente con técnicas de neuroimagen (resonancia magnética o resonancia magnética funcional), en regiones altamente inervadas por dopamina (como la corteza frontal y los ganglios basales).
- Estudios genéticos han demostrado la presencia de alteraciones en los receptores o transportadores de la dopamina.
- La lesión traumática o infecciosa de las vías dopaminérgicas resulta en una sintomatología similar al TDAH.

Sin embargo, a pesar de los hallazgos relacionados al TDAH y la dopamina, su etiología presenta otras interpretaciones. Por ello, han surgido otros modelos además del hipodopaminérgico, como por ejemplo el de Mefford y Potter, el cual postula que la disfunción de la noradrenalina en el locus coeruleus produce, principalmente, un déficit en la atención sostenida [14]. Otro modelo propuesto por Pliszka y colaboradores, llamada hipótesis de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina), implica una disfunción en numerosos sistemas de neurotransmisores [15]. Por otro lado, Arnsten propuso que el déficit en el control inhibitorio, el cual es característico del TDAH, es provocado por la alteración de la función de los receptores de la noradrenalina en la corteza prefrontal [16].

1.3. Diagnóstico

El diagnóstico del TDAH se lleva a cabo de forma clínica basándose principalmente en los criterios del DSM-5 o el CIE-10, ya que al momento no existen pruebas únicas de laboratorio que confirmen o descarten este desorden [17]. En la actualidad, y de forma conservadora, se considera que la prevalencia mundial del TDAH es del 5% en la niñez, siendo mayor en países desarrollados [18]. Sin embargo, ésta varía bastante entre países y regiones, y según el criterio ocupado para llevar a cabo el diagnóstico. En el 2015, en México habitaban 39.2 millones de niños y adolescentes de 0 a 17 años [19], por lo cual se estima que al menos un millón y medio de ellos padecen TDAH.

1.3.1. DSM-5

Según el DSM-5 [20], el TDAH se caracteriza por un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo. Se considera la inatención y la hiperactividad-impulsividad como significativas cuando seis (o más) de los síntomas mostrados en el cuadro 1 y cuadro 2, respectivamente, se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales del sujeto. Algunos síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad deben haber estado presentes antes de los 12 años y en dos o más contextos (en casa, en la escuela, o en el trabajo, con los amigos o parientes, etc.). Deben existir pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos. Los síntomas no deben aparecer únicamente durante el desarrollo de trastornos psicóticos y no debe explicarse mejor por otro trastorno mental (como el trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).

Cuadro 1. Síntomas de inatención.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades.b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas.c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente.d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales.e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades.f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades.h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos.i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas. |
|---|

Cuadro 2. Síntomas de hiperactividad e impulsividad.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">a. Con frecuencia juega con o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento.b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado.c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado.d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.e. Con frecuencia está "ocupado", actuando como si "lo impulsara un motor".f. Con frecuencia habla excesivamente.g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta.h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno.i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros. |
|---|

El TDAH puede ser leve, moderado o severo. Según los síntomas se han descrito tres tipos de TDAH:

Tipo combinado: es el más frecuente y representa aproximadamente el 60% de los pacientes; la gravedad de los síntomas de inatención, impulsividad e hiperactividad es similar entre ellos y tiene como consecuencia que los pacientes desarrollen dificultades severas tempranas.

1.3 Diagnóstico

Tipo hiperactivo-impulsivo: es el menos común y probablemente representa el extremo severo del TDAH combinado. Éste se presenta en un 10 a 15 % de los casos.

Tipo inatento: representa 15 a 25 % del total de pacientes; este tipo es el más común en mujeres; usualmente es subdiagnosticada debido a que predominan las dificultades escolares, mientras que no se presentan problemas en su comportamiento o hiperactividad [17].

1.3.2. Comorbilidad

La comorbilidad es la existencia de otros trastornos (o enfermedades) además del trastorno principal. En el caso del TDAH la comorbilidad es muy elevada. Se calcula que el 80 % de los pacientes tienen uno o más trastornos comórbidos y el 40 % dos o más [21]. Cuando existe la presencia de trastornos comórbidos suele complicarse el diagnóstico del TDAH, empeora la evolución de éste y la respuesta al tratamiento es relativamente menor. Los trastornos psiquiátricos que con mayor frecuencia se asocian al TDAH son: trastornos de comportamiento (trastorno negativista desafiante (TND) y trastorno de conducta), trastornos de ansiedad (por separación, por estrés psicosocial y fobias), trastornos del humor (depresión o enfermedad bipolar), abuso de sustancias (alcohol, tabaco y cannabis, sobre todo en adolescentes) y trastornos del aprendizaje [22]. Según la referencia usada para el diagnóstico (DSM-5 o CIE-10), se considera de forma distinta a la comorbilidad, de modo que algunos trastornos comórbidos se pueden tratar de forma independiente o como consecuencia del TDAH [21].

1.3.3. Diagnóstico basado en análisis de datos fisiológicos y de imagen

Además de los criterios emitidos por el DSM-5 o el CIE-10, se ocupan otras herramientas clínicas para el diagnóstico del TDAH, tales como escalas de calificación de conducta, exámenes de inteligencia, escalas de severidad y disfunción, exámenes físicos, historiales médicos, exámenes socioeconómicos, entre otros.

Diferentes investigaciones se han realizado para desarrollar técnicas cuantitativas que permitan diagnosticar a niños con TDAH. Por ejemplo, en un estudio se desarrolló un clasificador para diferenciar a niños con TDAH de los control, basado en Imagen por Resonancia Magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) en estado de reposo [23]. En este estudio usaron regiones de homogeneidad (ReHo) como característica de clasificación, a partir de ello entrenaron un análisis discriminador de Fisher para construir un clasificador lineal. Usando una muestra de 11 niños con TDAH y 9 control, se utilizó una validación cruzada dejando uno afuera para estimar la habilidad de predicción del clasificador. En aquel estudio se obtuvo una sensibilidad del 78 %, una especificidad del 91 % y una exactitud del 85 %. Algunas regiones del cerebro fueron identificadas como altamente discriminantes, incluyendo el giro cingulado, la corteza prefrontal, el putamen, la corteza occipital, la corteza temporal, el cerebelo y el tálamo.

Por otra parte, en el 2011, se llevó a cabo una competición internacional llamada *The ADHD-200 Global Competition*, la cual involucró los datos de niños y adolescentes voluntarios de 8 diferentes centros de investigación internacionales, siendo 285 voluntarios con TDAH y 491 controles sanos, y en donde participaron 21 equipos de diferentes partes del mundo [24]. Los datos de cada voluntario incluyeron fMRI en estado de reposo, imágenes anatómicas, así como información fenotípica y de diagnóstico. El objetivo consistió en desarrollar y entrenar un clasificador de diagnóstico (para diferenciar entre voluntarios TDAH del tipo combinado, TDAH del tipo inatento y control) a partir de los datos de los 776 voluntarios mencionados, para después poner a prueba el clasificador con 195 voluntarios más cuyo diagnóstico era desconocido para los participantes. El ganador de esta competición fue un equipo de la Universidad Johns Hopkins. El método desarrollado sobresalió en su especificidad, o su habilidad para identificar voluntarios control sin clasificarlos erróneamente como TDAH. Clasificaron correctamente al 94 % de los control, teniendo así un muy bajo riesgo de falsos positivos. Pero no fue tan efectivo respecto a su sensibilidad, o su habilidad para reconocer correctamente a voluntarios con TDAH. Solo identificaron al 21 % de los casos, aunque de éstos, distinguieron correctamente los subtipos de TDAH con una exactitud del 89.47 %. Su método en general obtuvo una exactitud del 60.51 %. Sin embargo, otro equipo de la Universidad de Alberta, de manera diferente al objetivo de la competencia, desarrolló un clasificador utilizando únicamente información fenotípica de los participantes, alcanzando una exactitud del 62.52 %, siendo la más alta obtenida de los 21 equipos que participaron. Esto mostró la importancia de considerar en los clasificadores información fenotípica del paciente. Un estudio posterior llevado a cabo por el mismo equipo de la Universidad de Alberta, comparó la exactitud de su modelo aplicado a 668 voluntarios de entrenamiento y

171 voluntarios de prueba, usando solo información fenotípica y usando información fenotípica junto con datos de fMRI; ocupando únicamente información fenotípica obtuvieron una exactitud del 72.9 % para un diagnóstico de dos clases (TDAH vs. control) y 66.8 % para tres clases (TDAH combinado vs. TDAH inatento vs. control); utilizando información fenotípica y datos de fMRI, alcanzaron una exactitud del 76 % para el diagnóstico de dos clases y 68.6 % para el de tres clases [25]. La exactitud promedio entre todos los equipos de la competición fue del 49.79 %, mientras que la exactitud promedio considerando una clasificación de dos clases fue del 56.02 %.

Una vez finalizada la competición, los datos de los 971 voluntarios fueron liberados sin restricciones para su acceso público. Posterior a ello, se llevaron a cabo estudios aplicados a aquellos datos en los que se desarrollaron métodos de clasificación con los cuales se obtuvieron, según reportan, mejores porcentajes de exactitud. Por ejemplo, en una investigación se desarrollaron dos modelos, uno usando Máquina de Aprendizaje Extremo y otro usando Máquina de Vector de Apoyo (ELM y SVM respectivamente, por sus siglas en inglés) [26]. Usaron los datos de fMRI en estado de reposo de 55 niños con TDAH y 55 niños control sanos (todos chinos). Después de preprocesar los datos, eligieron 5 características corticales básicas: espesor, área de la superficie, índice de plegado, curvatura y volumen, todas medidas de las superficies corticales divisionales; posteriormente, dividieron cada una de éstas en 68 componentes basadas en segmentos del cerebro y así obtuvieron un total de 340 características corticales por sujeto. Todas las características fueron normalizadas. Posteriormente usaron valores F para reordenar las características en orden descendente y el método de selección secuencial hacia adelante (SFS), para así elegir las características óptimas para la clasificación. La exactitud de clasificación de los modelos de ELM y SMV fueron evaluados utilizando validación cruzada dejando uno afuera. Obtuvieron una exactitud del 90.18 % para la ELM y usando 11 características combinadas; 84.73 % para la SMV, usando un kernel lineal y con 15 características combinadas; y 86.55 % para la SMV, usando un kernel de función de base radial (RBF) y con 19 características combinadas. Las diferencias más pronunciadas fueron observadas en el lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo occipital e ínsula

En otro estudio, ocupando la totalidad de datos de la *The ADHD-200 Global Competition*, se analizó el poder predictivo de un conjunto de tres diferentes métodos de extracción de características y diez diferentes métodos de reconocimiento de patrones [27]. Las características evaluadas fueron Regiones de Homogeneidad (ReHo), amplitud de fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF) y mapas de análisis de componentes independientes. Sus resultados sugirieron que la combinación de ALFF y ReHo contuvieron información relevante para diferenciar pacientes con TDAH de los control, pero con una exactitud limitada. Por otro lado, la combinación ALFF, ReHo y RSN fue relevante en la clasificación entre TDAH del tipo inatento y combinado, alcanzando una exactitud del 67 %. En este estudio, el análisis de las regiones que contuvieron mayor información discriminante mostró que éstas no estaban confinadas solo en pequeños conjuntos de regiones del cerebro, sino que estaban distribuidas en la totalidad de éste

Por otra parte, también se han desarrollado dispositivos que consiguen o pretenden servir, al menos, como una herramienta auxiliar en el diagnóstico del TDAH. Un ejemplo es el dispositivo llamado *Sistema de Ayuda para la Evaluación Neuropsiquiátrica Basado en Electroencefalograma*, o NEBA por sus siglas en inglés, el cual está patentado y en el 2013 la Agencia de Comida y Drogas de Estados Unidos (FDA) autorizó su comercialización, siendo el primer dispositivo de su clase [28]. Su funcionamiento se basa en el cálculo de los cocientes theta-beta obtenidos del electroencefalograma cuantificado, y junto con una evaluación diagnóstica clínica incluyendo la edad del paciente (ya que los resultados son diferentes si se trata de niños o adolescentes), se reporta que complementa y permite confirmar esta evaluación. En el reporte presentado a la FDA sobre la reproducibilidad del dispositivo, se aplicó éste a 275 sujetos quienes presentaban posibles problemas de atención o de comportamiento, y se comparó el diagnóstico obtenido entre el resultado de NEBA, conformado por la interpretación de NEBA junto con datos provenientes de una evaluación clínica inicial, y el diagnóstico que resultó del consenso de un equipo multidisciplinario tras revisar aquellos mismos datos clínicos. Para niños (6 a 11.99 años) los resultados de NEBA obtuvieron una sensibilidad del 79 % y una especificidad del 97 %, mientras que para adolescentes (12 a 17.99 años) se obtuvo una sensibilidad del 89 % y una especificidad del 87 %. Sin embargo, y como su nombre lo indica, el dispositivo no puede ser usado de forma independiente y requiere además de una evaluación clínica para su aplicación. Previamente muchos estudios habían reportado que el TDAH es caracterizado por un cociente theta-beta elevado [29], pero no se habían obtenido resultados concluyentes que permitieran el desarrollo de una técnica de diagnóstico.

Capítulo 2

Resonancia Magnética

2.1. Principios básicos de la Resonancia Magnética

La Resonancia Magnética es una técnica de estudio no invasiva que permite obtener imágenes de tejidos biológicos y procesos metabólicos, como por ejemplo la actividad cerebral. Además, ya que ocupa radiación no ionizante, es considerada una técnica de bajo riesgo al emplearse de manera adecuada. Esta técnica está basada en el hecho de que los núcleos atómicos de la materia interactúan con campos magnéticos externos así como pulsos de radiofrecuencia. Usualmente los núcleos de hidrógeno H son las moléculas más ocupadas en la resonancia magnética, debido a que es el elemento más abundante en los organismos vivos ya que forman parte de la molécula de agua.

2.1.1. Núcleo atómico bajo un campo magnético

Se puede considerar a los núcleos de H como pequeñas esferas girando sobre su propio eje [30], y cuyo movimiento de rotación se llama en inglés *spinning*. Esta propiedad se representa por un vector de *spin* \vec{s} cuya dirección es paralela al eje de giro. Además, ya que el núcleo tiene una carga eléctrica, el movimiento de spinning posee propiedades magnéticas que se representan por un vector de *momento magnético* $\vec{\mu}$ con la misma dirección de \vec{s} . Estos dos vectores no son independientes y se relacionan de la siguiente forma:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{s} \quad (2.1)$$

donde γ se conoce como la *razón giromagnética*, y depende del valor de la carga además de la masa. En ausencia de campos magnéticos externos, los núcleos de H tienen su spin o momento magnético orientados de forma aleatoria (Fig. 2.1). Cuando se colocan bajo un campo magnético externo \vec{B} , sus momentos magnéticos se orientan en dirección paralela o antiparalela respecto al campo magnético según la energía de cada núcleo (Fig. 2.2). Existen dos posibles estados de energía: uno de menor energía y otro de mayor energía; luego, al primero le corresponde la dirección paralela y al segundo la dirección antiparalela. La relación entre los núcleos menos energéticos N_- (orientados paralelamente) y los núcleos más energéticos N_+ (orientados antiparalelamente), viene expresada por la ecuación de Boltzmann en equilibrio térmico:

$$\frac{N_+}{N_-} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \quad (2.2)$$

que mediante un desarrollo en serie de Taylor se expresa como:

$$\frac{N_+}{N_-} = 1 - \frac{\Delta E}{kT} = 1 - \frac{h\gamma B}{2\pi kT} \quad (2.3)$$

donde $\Delta E = h\gamma B/2\pi$ es la diferencia energética entre los dos estados, k es la constante de Boltzmann, T es la temperatura en grados Kelvin, B la magnitud del campo magnético, h la constante de Planck y γ la razón giromagnética. Por tanto, existen más núcleos en el estado de menor energía (N_-) que núcleos en el estado de mayor energía (N_+). A temperatura ambiente para un campo magnético de 1.5 T, el exceso de núcleos N_- es de unas 10 partes por millón.

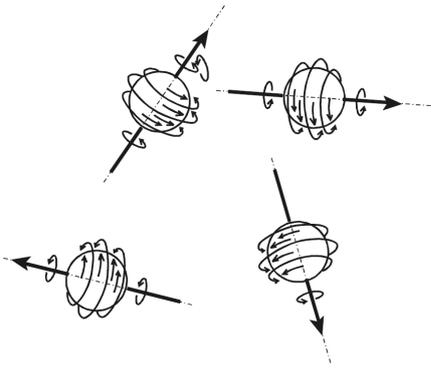


Figura 2.1: Orientación aleatoria de los spins de los núcleos de H cuando no hay un campo magnético externo presente [30].

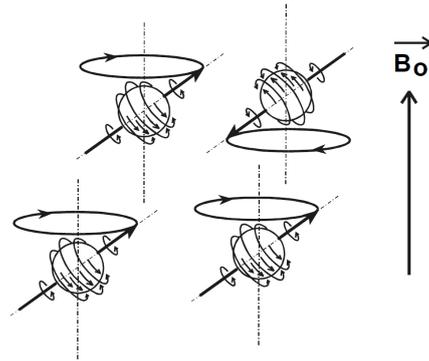


Figura 2.2: Orientación paralela y antiparalela de los spins de los núcleos de H respecto al campo magnético externo \vec{B}_0 , además de su movimiento de precesión alrededor de la dirección de éste [30].

Además de la orientación de los momentos magnéticos en presencia del campo magnético externo \vec{B} , éstos realizan un movimiento alrededor de la dirección del campo y a una frecuencia f_p (Fig. 2.2). Esto se conoce como *precesión* (Fig. 2.2) y f_p es la llamada *frecuencia de Larmor* cuya expresión es:

$$f_p = \gamma B \quad (2.4)$$

donde B es la magnitud del campo magnético que percibe el núcleo y γ es la razón giromagnética. Cuando se sitúa a un paciente dentro de un escáner de resonancia, el campo magnético \vec{B} que perciben sus moléculas de agua es la resultante de la suma vectorial de tres campos magnéticos a los cuales están expuestas éstas:

- El campo magnético estático generado por el imán del resonador y el cual se denota por \vec{B}_0 .
- Un campo magnético mucho más pequeño (del orden de 10^{-3} respecto de \vec{B}_0) añadido externamente y al cual se le llama *campo magnético de gradientes* denotado por \vec{B}_{grad} .
- Un campo magnético a nivel molecular mucho más pequeño (del orden de 10^{-6} respecto de \vec{B}_0) que percibe individualmente cada núcleo y depende del entorno bioquímico. A éste se le llama *campo magnético bioquímico* denotado por \vec{B}_{bio} .

Por lo tanto:

$$\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_{grad} + \vec{B}_{bio} \quad (2.5)$$

Así, cada núcleo de H (o molécula de agua) dentro de un elemento de volumen (también llamado vóxel) percibe un campo magnético que, además de las variaciones externas, variará con el entorno bioquímico. Esto origina entonces diferencias en las frecuencias de resonancia para cada uno, de modo que los movimientos de precesión de los núcleos están desfasados en función de la posición.

2.1.2. Magnetización de un elemento de volumen

Si hipotéticamente se trasladan todos los núcleos al centro del elemento de volumen, se formarían dos conos cuyo movimiento de precesión, como se mencionó antes, estaría desfasado (Fig. 2.3):

- Un cono formado por los spins (o momentos magnéticos) de los núcleos N_- en el estado de menor energía. Éste se abre en la dirección del campo magnético \vec{B} .
- Un cono formado por los spins (o momentos magnéticos) de los núcleos N_+ en el estado de mayor energía. Éste se abre en la dirección opuesta al campo magnético \vec{B} .

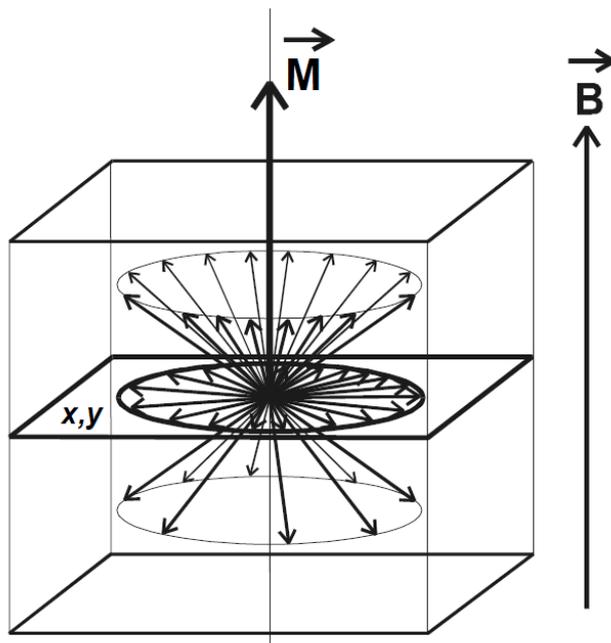


Figura 2.3: Formación de dos conos contruidos por los spins de los núcleos N_- y N_+ , abriéndose en la dirección de \vec{B} y en dirección opuesta, respectivamente. La magnetización total \vec{M} es la resultante de ambos conos. Para un elemento de volumen, el sistema cartesiano de referencia se contruye definiendo como eje z o *eje longitudinal* a aquel que tiene la dirección del campo magnético \vec{B} ; el plano xy perpendicular a z se llama *plano transversal* [30].

La resultante de ambos conos forma el vector de magnetización total \vec{M} que tiene la misma dirección de \vec{B} ya que, en primer lugar, existe un mayor número de núcleos N_- , y en segundo lugar, la resultante de las proyecciones de los spins sobre el plano transversal es nula porque precesan a distintas frecuencias. Se considera un sistema cartesiano de referencia tal que el campo magnético \vec{B} se encuentra en la dirección del eje z y al cual se le llama *eje longitudinal*; al plano xy perpendicular a z se le llama *plano transversal* (Fig. 2.3). En el estado de equilibrio térmico, la magnetización total \vec{M} tiene la misma dirección del eje z y su magnitud es la componente longitudinal M_z , mientras que su componente transversal M_{xy} es igual a cero.

2.1.3. Excitación nuclear por impulsos de radiofrecuencia: resonancia

Desde el punto de vista cuántico, un núcleo de H que se encuentra en el estado menos energético sufre una transición y pasa al estado más energético (excitación) cuando absorbe un fotón cuya energía es ΔE (la diferencia de energías de ambos estados), o dicho de otro modo, cuando la frecuencia del fotón es igual a la frecuencia de Larmor o a la frecuencia del movimiento de precesión de los núcleos. Si se emiten pulsos electromagnéticos dirigidos al elemento de volumen en dirección paralela al plano transversal y se va cambiando la frecuencia de emisión, cuando ésta sea igual a la frecuencia del movimiento de precesión de los núcleos, éstos serán capaces de absorber energía, es decir, de entrar en *resonancia*. La frecuencia de emisión se encuentra en el rango de decenas de MHz para campos magnéticos de 1.5 T o más, de modo que la antena debe emitir pulsos de radiofrecuencia (RF).

Cuando los núcleos absorben energía, cambian sus orientaciones paralelas a antiparalelas, provocando que la magnetización longitudinal M_z vaya decreciendo. Otro de los efectos de la emisión de los pulsos es que parte de los núcleos precesan a la misma frecuencia (coherencia de fase) dando como resultado que la magnetización transversal M_{xy} deje de ser igual a cero. Así, cuando los núcleos del elemento de volumen entran en resonancia, la magnetización total \vec{M} se desplaza realizando un movimiento en espiral respecto a la dirección del campo magnético \vec{B}_0 y con una frecuencia igual a la frecuencia de precesión (Fig. 2.4). Respecto al plano xy , este movimiento produce una rotación de la magnetización transversal M_{xy} , la cual puede inducir una corriente en las bobinas de una antena receptora y cuya señal es lo que miden los aparatos de resonancia magnética. Por ello la utilidad del campo magnético de gradientes \vec{B}_{grad} antes

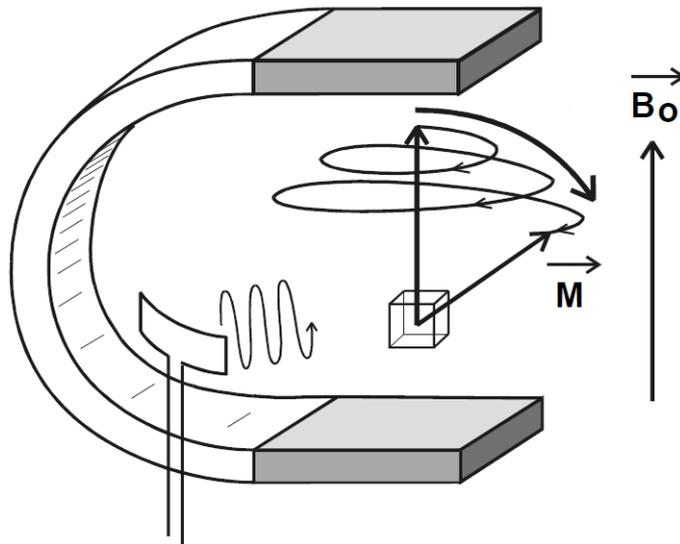


Figura 2.4: Movimiento del vector de magnetización \vec{M} al entrar en resonancia los núcleos de H del elemento de volumen por la recepción de pulsos de radiofrecuencia [30].

mencionado, es que permite “codificar” a los núcleos de los vóxeles para que éstos induzcan en la antena receptora diferentes señales, esto debido a los movimientos de precesión con diferentes frecuencias como consecuencia del campo magnético que perciben según su ubicación.

2.1.4. Antenas de radiofrecuencia

Las antenas de radiofrecuencia son una parte fundamental en todos los dispositivos de resonancia magnética, ya que son las generadoras de los impulsos electromagnéticos que producen la rotación de la magnetización transversal M_{xy} (*antenas transmisoras*), y además detectan la señal que se produce debido a aquel movimiento (*antenas receptoras*). Cuando el dispositivo ocupa una misma antena la cual es tanto transmisora como receptora, se le llama *antena de cuerpo* [31]. Existen diferentes tipos de antena, los cuales se mencionan a continuación:

- *Antenas de volumen.* Envuelven al paciente permitiendo obtener señales más homogéneas. Pueden ser transmisoras y receptoras.
- *Antenas de superficie.* Son utilizadas para estudiar áreas de dimensiones reducidas. Se encuentran en contacto con la regiones de estudio, obteniendo señales de buena calidad en las proximidades de la misma, pero disminuye conforme se aleja. Este tipo de antenas son receptoras.
- *Antenas internas.* Se utilizan para obtener información de objetos que se hallan en el exterior de la antena. Como por ejemplo, las antenas tipo catéter que se introducen en los vasos sanguíneos. Pueden ser transmisoras y receptoras.

2.2. Relajación

Como se ha mencionado, la rotación de la componente transversal de magnitud M_{xy} de la magnetización \vec{M} es la que da lugar a la señal de resonancia magnética en la antena receptora. Sin embargo, cuando dejan de emitirse los pulsos, esta señal rápidamente desaparece debido a dos procesos independientes que reducen a la magnetización transversal M_{xy} y recuperan a la magnetización longitudinal M_z (Fig. 2.5). Estos dos procesos independientes se conocen como *interacción spin-red* e *interacción spin-spin*, y son el origen de la *relajación longitudinal T1* y la *relajación transversal T2*, respectivamente [32].

2.2 Relajación

2.2.1. Relajación longitudinal: T1

Los núcleos pueden retornar a su estado de equilibrio mediante la emisión del exceso de energía a sus alrededores (o también llamado la *red*), provocando que los spins que se habían orientado antiparalelamente debido a la absorción de energía de los núcleos, vuelvan a su orientación paralela, reestableciéndose así la magnetización longitudinal M_z . A este fenómeno se le llama *relajación longitudinal*.

Esta relajación se puede describir mediante una exponencial creciente la cual es modulada por una constante de tiempo T1. Su expresión matemática es:

$$M_z(t) = M_z(0) \cdot \left(1 - e^{-t/T1}\right) \quad (2.6)$$

En esta expresión t es el tiempo transcurrido desde el pulso de radiofrecuencia inicial y $M_z(0) = M$, con M la magnitud de la magnetización total. Por lo tanto, cuando el tiempo t transcurrido a partir del pulso inicial es igual a T1, entonces $M_z(T1)/M_z(0)$ es igual a $1 - \exp^{-1} = 1 - 0.37 = 0.63$; esto significa que T1 es el tiempo que tarda en recuperarse el 63 % de la magnetización M . Así, entre más rápida es la emisión del exceso de energía, menor es el valor de T1. Entonces, T1 es inversamente proporcional a la intensidad de la señal. Según sea el entorno con el cual los núcleos de H interactúan, existirá una menor o mayor facilidad para realizar aquella transferencia de energía. Por ejemplo, cuando los núcleos de H tienen mayor movilidad, como en el agua libre, entonces disminuye su interacción con el medio dificultando así que haya una liberación de energía; entonces, el valor T1 aumenta y la intensidad de la señal disminuye (hipointensa); por otra parte, cuando los núcleos de H o las moléculas de agua se ligan a macromoléculas (agua ligada) como ocurre en las grasas, se facilita la liberación de energía; por lo tanto, el valor de T1 disminuye y la intensidad de la señal aumenta (hiperintensa). Así, los tejidos biológicos tienen diferentes valores de T1, de modo que se pueden crear imágenes de contraste al excitar a los diferentes voxels que conforman al sujeto de estudio y dejando transcurrir cierto tiempo tras del cual se miden las señales recibidas. En la Fig. 2.6 se muestra una imagen del cerebro obtenida mediante la medición de las relajaciones longitudinales. A través de una escala de grises se indican las diferentes intensidades relacionadas con menores o mayores valores de T1. Una imagen de este tipo se llama *potenciada en T1*, en donde la grasa aparece hiperintensa (T1 corto) y el agua libre hipointensa (T1 largo).

2.2.2. Relajación transversal: T2 y T2*

Inmediatamente después de la excitación, parte de los spins precesan con la misma frecuencia. Esta coherencia es gradualmente perdida y algunos spins precesan más rápida o lentamente que otros (desfasamiento), haciendo que la magnetización transversal M_{xy} llegue a ser cada vez más pequeña, hasta que finalmente desaparece y con ello la señal de resonancia magnética. Además, entre más rápido se pierde la coherencia de fase, menos intensa es la señal. La relajación transversal difiere de la longitudinal en que los spins no disipan energía a su entorno sino que intercambian energía unos con otros. La coherencia es perdida en dos formas:

- *Como resultado de cambios locales en el campo magnético.* Los spins están asociados con pequeños campos magnéticos (a través de sus momentos magnéticos $\vec{\mu}$) que aleatoriamente interactúan unos con otros, de modo que provocan cambios locales del campo magnético que perciben, y en consecuencia también cambios en sus frecuencias de precesión. Este desfasamiento ocurre con la constante de tiempo característica T2 y ocurre dentro de los primeros 100 a 300 ms.
- *Como resultado de inhomogeneidades temporales del campo magnético externo \vec{B}_0 .* Son provocadas por el generador del campo magnético. También cambios fisiológicos locales pueden producir estas inhomogeneidades. Este proceso ocurre con la constante de tiempo característica T2* y entre mayor sea la inhomogeneidad del campo, menor será el valor de T2* y menor también será la señal de resonancia magnética.

Así, T2 denota el proceso de transferencia de energía entre los spins, mientras que T2* se refiere a los efectos de inhomogeneidades del campo. El desfasamiento descrito por T2* es incluso más rápido que el descrito por T2. Considerando únicamente los cambios locales en el campo magnético, la relajación transversal se puede describir como una exponencial envolvente decreciente y que es modulada por una constante de tiempo T2. Su expresión matemática es:

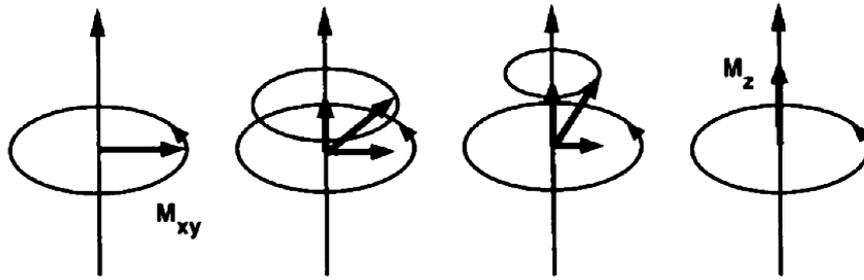


Figura 2.5: Pérdida de la magnetización transversal y recuperación de la magnetización longitudinal posterior a la emisión de los pulsos de radiofrecuencia [32].

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-t/T2} \quad (2.7)$$

Cuando $t = T2$, $M_{xy}(T2)/M_{xy}(0)$ es igual a $e^{-1} = 0.37$. Esto significa que $T2$ es el tiempo que transcurre cuando la magnetización transversal pierde un 63% de su valor. Así, entre más lenta es la pérdida de coherencia de los núcleos contenidos en los voxels, mayor es la intensidad de la señal y mayor es el valor de $T2$. Entonces, $T2$ es directamente proporcional a la intensidad de la señal. Imágenes de contraste midiendo la relajación transversal se llaman *potenciadas en T2*. Para el agua libre, al existir una menor interacción entre las moléculas, perciben menores variaciones del campo magnético local, provocando así que su pérdida de coherencia sea más lenta; entonces, tiene asociada un valor de $T2$ largo, y en consecuencia en una imagen potenciada en $T2$ se observa hiperintensa. En cambio, en los diferentes tejidos la interacción es mayor, se perciben más cambios del campo magnético local y su pérdida de coherencia es más rápida; así, les corresponden valores de $T2$ más cortos y sus señales se observan hipointensas. En la Fig. 2.6 se muestra una imagen potenciada en $T2$. También a través de una escala de grises se indican las diferentes intensidades relacionadas con menores o mayores valores de $T2$. Cuando existen inhomogeneidades temporales del campo magnético externo, entonces una imagen obtenida mediante la medición de la relajación transversal se llama *potenciada en T2**.

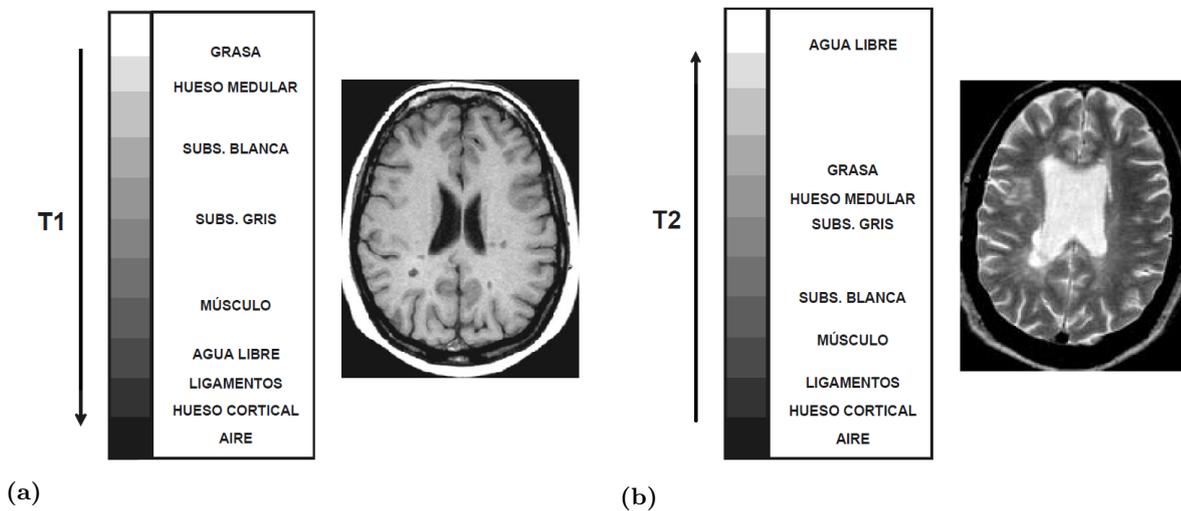


Figura 2.6: Imágenes de contraste. En el inciso (a) se muestra una imagen del cerebro potenciada en $T1$ (relajación longitudinal), mientras que en el inciso (b) se presenta otra pero potenciada en $T2$ (relajación transversal). En ambos incisos se incluye una escala de grises la cual indica la intensidad de la señal, mostrando con tonos más claros las hiperintensas y con tonos más oscuros las hipointensas. Esta escala se muestra asociada a diferentes tejidos involucrados en las imágenes. En el inciso (a), una flecha vertical hacia abajo indica que los valores de $T1$ aumentan de arriba hacia abajo, mientras que en el inciso (b), una flecha vertical dirigida hacia arriba indica que los valores de $T2$ aumentan de abajo hacia arriba. Tanto $T1$ como $T2$ se miden en milisegundos, siendo el primero mayor que el segundo para un mismo campo magnético externo. Las escalas de grises de ambos incisos no necesariamente son equivalentes [30].

2.3. Resonancia Magnética Funcional

Como en este trabajo de tesis se quiere estudiar el comportamiento del cerebro, una de las aplicaciones de la resonancia magnética es la *Imagen por Resonancia Magnética Funcional* usando señales *Dependientes del Nivel de Oxigenación en Sangre* (*fMRI* y *BOLD*, por sus siglas en inglés, respectivamente). Ésta se basa en la hipótesis de que entre mayor sea la actividad neuronal, mayor será la cantidad de energía que requieren las neuronas involucradas [33]. Esta energía se obtiene principalmente del oxígeno, el cual es transportado por la hemoglobina a través de la sangre que circula por los capilares cercanos. Cuando la demanda energética se incrementa, lo hace también el flujo local de sangre oxigenada. Luego, aquel flujo es mayor al ritmo de consumo del oxígeno, causando un incremento gradual en la concentración de sangre oxigenada, oxihemoglobina (oxy-Hb), y una disminución de la concentración de sangre sin oxígeno, desoxihemoglobina (deoxy-Hb). La hemoglobina tiene propiedades magnéticas que dependen de su unión con el oxígeno y que fueron descritas por Ogawa y colegas en 1990 [35]. La oxy-Hb es diamagnética, es decir, presenta una repulsión ante un campo magnético, y la deoxy-Hb es paramagnética, es decir, es atraída hacia él. Así la oxy-Hb tiene un efecto despreciable sobre el campo magnético local, mientras que la deoxy-Hb causa inhomogeneidades del mismo.

Al haber una mayor concentración de oxy-Hb y una menor de deoxy-Hb, disminuyen temporalmente las inhomogeneidades locales del campo magnético. En consecuencia, se genera un aumento de la constante de tiempo característica $T2^*$, resultando así una señal de resonancia magnética más intensa. Entonces, la señal BOLD es un efecto del cambio de $T2^*$, siendo diferente esta señal para diversos estados de actividad mental. Éste es el principio mediante el cual se pueden identificar a las regiones del cerebro involucradas en diferentes procesos neuronales, midiendo su actividad de forma indirecta a través de los cambios metabólicos del mismo. En la Fig. 2.7 se muestra un ejemplo de la evolución de la señal BOLD donde se aprecia el cambio en la intensidad de ésta al aumentar la actividad cerebral.

La Imagen por Resonancia Magnética Funcional es un herramienta muy útil para la comprensión del funcionamiento del cerebro, además del análisis de ciertas patologías. Sin embargo, como cualquier otra técnica de estudio presenta algunas desventajas las cuales se mencionan a continuación. Al aumentar la actividad neuronal en alguna área del cerebro, ésta es menor en comparación al área en la cual ocurre el cambio hemodinámico producto de la activación. Esto produce la dificultad de obtener especificidad espacial, limitante que resulta importante cuando se desea corregir más de un estudio funcional, como por ejemplo análisis de resonancia magnética funcional con electroencefalograma. Por otro lado, la mayor amplitud de la señal BOLD ocurre de 4 a 6 segundos después de producirse un estímulo, provocando problemas de especificidad temporal; luego, la señal disminuye cuando el flujo de sangre se reduce pero el volumen permanece incrementado debido al nuevo aumento de deoxy-Hb, generando en la señal un fenómeno llamado “undershoot”; sobre esto no existe un consenso sobre su origen [34]. Por otra parte, no es una medida directa de la actividad neuronal sino de los cambios metabólicos a través de la respuesta hemodinámica, de la cual se sabe que existen variaciones entre individuos, debidas a la edad, enfermedades, uso de medicamentos, el consumo de drogas, etc., lo cual puede llevar a una interpretación errónea de la actividad neuronal [33].

2.3.1. Señal BOLD en estado de reposo

El uso de la señal BOLD ha permitido realizar estudios en los que se pueden conocer las áreas cerebrales involucradas en diferentes tareas mediante la activación y desactivación de éstas. Así, la resonancia magnética funcional se ha convertido en una herramienta de gran valor y utilidad para la neurociencia cognitiva.

Por otro lado, durante mucho tiempo se consideró a la actividad espontánea presente en todo el cerebro, la cual ocurre en estado de reposo, como ruido aleatorio de baja frecuencia ubicada en el rango de 0.01 a 0.1 Hz. Sin embargo, varios estudios han descubierto que esta actividad no es aleatoria sino que está bien estructurada, además que es útil para estudiar la conectividad funcional del cerebro [37]. También se ha hallado que ciertas regiones del cerebro se activan en estado de reposo y se desactivan al realizarse alguna tarea cognitiva o en la presencia de estímulos. A este conjunto de regiones se le llama *Circuito de Activación por Defecto* (*DMN*, por sus siglas en inglés), y está conformado por la corteza frontal dorsomedial y ventromedial, el cíngulo anterior, el cíngulo posterior, la corteza parietal lateral, el precúneo y el hipocampo [38]. Esta red se activa por ejemplo cuando se piensa en sí mismo y en las demás personas, cuando se recuerda el pasado o se planea el futuro. Además, existe otra red o conjunto

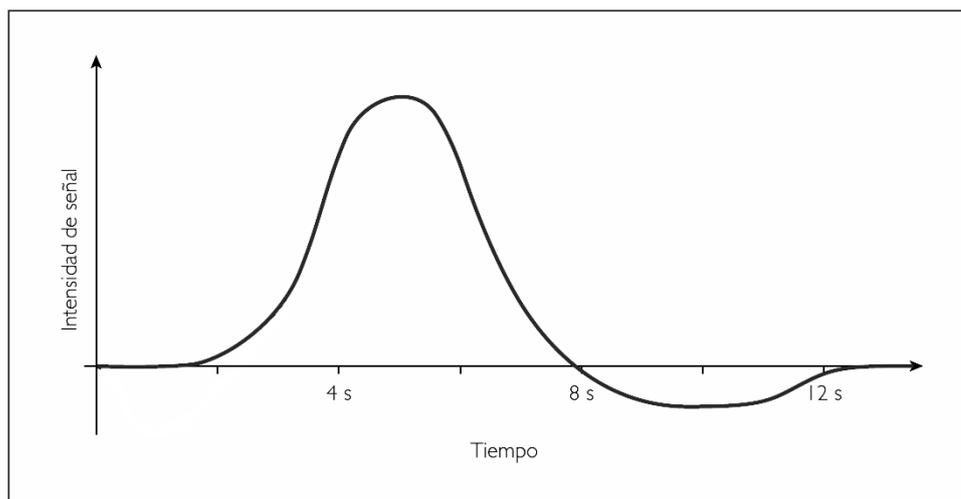


Figura 2.7: Ejemplo esquemático de la evolución temporal de la señal BOLD. Una vez que aumenta la actividad cerebral (lo cual puede deberse a un estímulo externo que activa una región particular del cerebro), existe un retraso de aproximadamente 2 a 3 segundos hasta que es visible el cambio en la intensidad de la señal BOLD (tiempo de respuesta hemodinámico); esto es debido a la lentitud con la cual el flujo sanguíneo aumenta para llevar el oxígeno necesario a la zona de activación en el cerebro. Posteriormente, pasan otros 2 a 3 segundos más para que la señal alcance su máxima intensidad, después de lo cual, al cesar la actividad neuronal, regresa lentamente a su intensidad inicial al equilibrarse las concentraciones de oxy-Hb y deoxy-Hb [36]. Sin embargo, previo a esto, ocurre un fenómeno llamado “undershoot”, en el cual existe la hipótesis de que la intensidad de la señal es menor a la inicial debido a que, después del consumo de oxígeno, existe un nuevo aumento de deoxy-Hb, lo cual disminuye la intensidad de la señal por debajo de la inicial durante algunos segundos.

de regiones que se encuentran anticorrelacionadas con la DMN, la cual es conocida como la *Red Neuronal de Tareas Positivas (TPN)*, por sus siglas en inglés). Esta red se activa durante la realización de tareas cognitivas. Así, cuando la DMN se activa, la TPN se desactiva y viceversa. La TPN está conformada principalmente por regiones del sistema de atención dorsal, además de regiones prefrontales ventrales y dorsales, la ínsula y la corteza motora suplementaria [39]. Otros sistemas corticales también presentan fluctuaciones espontáneas en estado de reposo, como por ejemplo el sistema somatomotor, el circuito dorsal y ventral de la atención, el circuito visual y el circuito auditivo [37].

Estudios de la señal BOLD en estado de reposo han asociado alteraciones de la DMN con la presencia de desórdenes mentales. Por ejemplo, se ha reportado que tanto en el TDAH como en el trastorno del espectro autista (TEA), existe una menor supresión de la actividad de la DMN cuando se activa el circuito de las funciones ejecutivas, de manera que se crea una interferencia entre los circuitos funcionales ejecutivos y atencionales, de modo que se sugiere la existencia de lapsos de ausencia durante la realización de tareas [40]. En pacientes de Alzheimer, se halló disminuida la desactivación de la DMN y se encontró afectada la conectividad funcional entre el hipocampo, la corteza cingulada posterior y otras regiones. Un estudio que dio seguimiento a pacientes con deterioro cognitivo leve durante 2 a 3 años mostró que la conectividad de la DMN fue menor en pacientes que posteriormente fueron diagnosticados con Alzheimer, apoyando la idea de que la conectividad de la DMN puede ser usado como un marcador para cambios clínicos que lleven al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer [41]. Otras enfermedades asociadas con una disfunción de la DMN son la demencia, depresión, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson [42]. Además, se ha descubierto que la conectividad funcional entre regiones corticales y subcorticales se reduce progresivamente con la edad [37].

En general, el estudio de las señales BOLD en estado de reposo tienen la ventaja de que pueden estudiarse en cualquier situación, son fáciles de implementar, son reproducibles y en consecuencia proporcionan resultados con mayor fiabilidad.

Capítulo 3

Transformada Wavelet Continua

La *Transformada Wavelet Continua* es una herramienta matemática útil para el análisis de señales no periódicas, con ruido, intermitentes, transitorias, etc. Además, tiene la habilidad de examinar una señal simultáneamente en tiempo y en frecuencia (a diferencia de la Transformada de Fourier). Esta transformada descompone a la señal de estudio en versiones dilatadas y trasladadas de una onda finita llamada *wavelet madre*, la cual es una función matemática que separa a la señal en sus distintas componentes de frecuencia. Matemáticamente hablando, la transformada wavelet es una convolución entre la función wavelet y la señal de estudio, es decir, calcula la similitud que existe entre ambas a través de los que se conocen como *coeficientes wavelet*. El análisis mediante la transformada wavelet ha sido aplicado en la investigación de muchos fenómenos físicos, como el análisis del clima, indicadores financieros, el monitoreo del corazón o de máquinas rotatorias, la eliminación de ruido de señales sísmicas o de imágenes astronómicas, la compresión de video o de señales médicas, entre otros [43].

3.1. Wavelet

Una wavelet es una función $\psi(t)$ real o compleja, la cual tiene energía finita y valor medio igual a cero. Existe un gran número de wavelets a elegir. En la Fig. 3.1 se muestran como ejemplo cuatro wavelets distintas y cuyos nombres son: Coiflets 1, Sombrero Mexicano, Daubechies 2 y Daubechies 3. La mejor wavelet para una aplicación en particular dependerá de la naturaleza de la señal de estudio y qué es lo que se requiere realizar en el análisis [43]. En este trabajo la elección se basó en la forma de la señal BOLD, de tal forma que ésta y la wavelet tuvieran cierta similitud. Tomando como ejemplo a la wavelet Sombrero Mexicano, tenemos que su expresión matemática o función wavelet es:

$$\psi(t) = (1 - t^2)e^{-t^2/2} \quad (3.1)$$

Ésta es igual al negativo de la segunda derivada de la función de distribución gaussiana: $e^{-t^2/2}$, sin el usual factor de normalización $1/\sqrt{2\pi}$. La wavelet descrita por la ecuación 3.1 es un ejemplo de lo que se conoce como *wavelet madre*. Ésta es la forma básica de la wavelet de la cual versiones dilatadas y trasladadas son usadas en la transformada wavelet (Fig. 3.2).

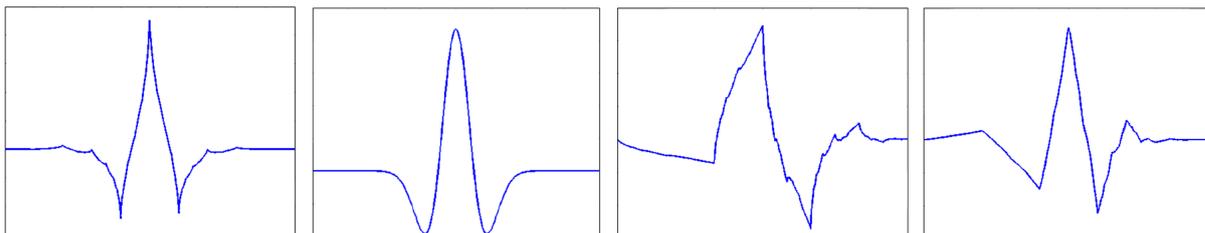


Figura 3.1: Ejemplos de wavelets madre. De izquierda a derecha: Coiflets 1, Sombrero Mexicano, Daubechies 2 y Daubechies 3.

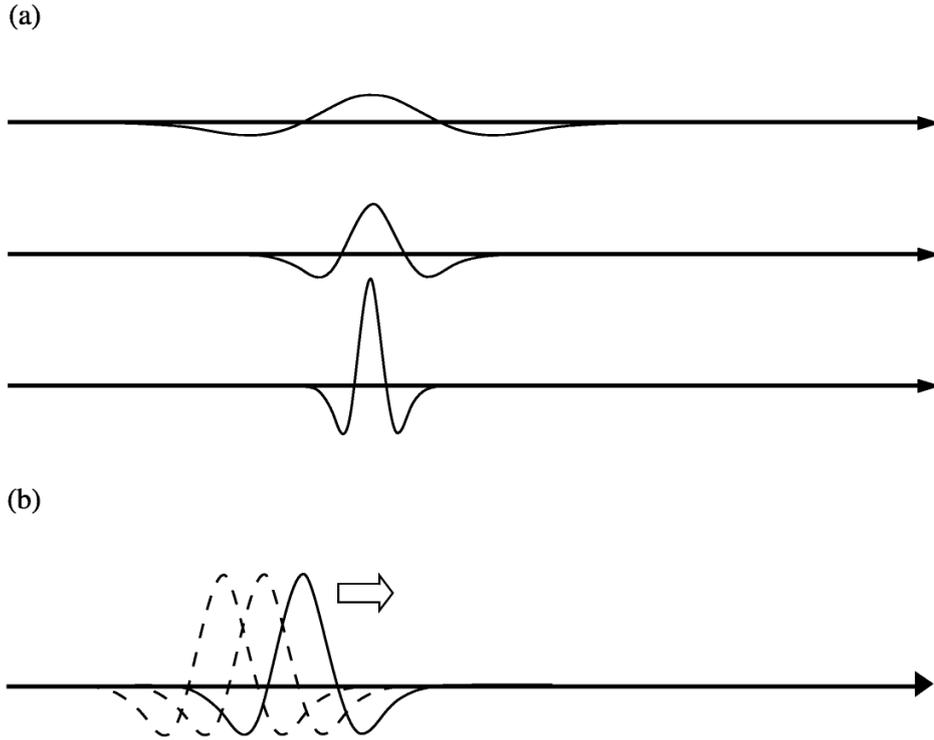


Figura 3.2: Manipulaciones básicas de la wavelet madre. (a) Dilatación y (b) traslación [43].

3.2. Cálculo de la Transformada Wavelet Continua

Una vez que se ha elegido a la wavelet madre, se le deben realizar dos manipulaciones básicas. Una se llama *dilatación* y la otra *traslación*. En la primera se estira o contrae a la wavelet, y en la segunda se desplaza sobre el eje de la variable de la señal (Fig. 3.2). La dilatación de la wavelet es determinada por el parámetro de dilatación a (con $a > 0$), conocido como *escala*. El movimiento de la wavelet a lo largo del eje es determinado por el parámetro de traslación b , conocido como *desplazamiento*. Las versiones dilatadas y desplazadas de la wavelet madre son denotadas por $\psi[(t-b)/a]$. En el ejemplo de la wavelet Sombrero Meixcano, la función wavelet incluyendo los dos parámetros es:

$$\psi\left(\frac{t-b}{a}\right) = \left[1 - \left(\frac{t-b}{a}\right)^2\right] e^{-\frac{1}{2}[(t-b)/a]^2} \quad (3.2)$$

La wavelet madre original $\psi(t)$ dada por la ecuación 3.1 tiene como parámetros de dilatación y traslación $a = 1$ y $b = 0$, respectivamente. A partir de la ecuación 3.2 se puede definir la *Transformada Wavelet Continua* de la siguiente forma:

$$T(a, b) = w(a) \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (3.3)$$

en donde $x(t)$ es la señal a estudiar, $w(a)$ es una función de ponderación y el asterisco indica que se usa el conjugado complejo de la función wavelet. Para el caso de wavelets definidas mediante expresiones reales, como la Sombrero Mexicano, no se requiere el asterisco. En la expresión de la transformada, el producto de la wavelet y la señal son integradas sobre el rango de la segunda. El valor $T(a, b)$ para algún par de variables a y b se conoce como *coeficiente wavelet*. Usualmente $w(a)$ se establece como $1/\sqrt{a}$ por razones de conservación de energía (es decir, asegura que la wavelet al ser estirada o contraída conserva la misma energía). Entonces, la transformada wavelet es escrita como:

$$T(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (3.4)$$

3.3 Análisis energético de la transformada wavelet

En términos matemáticos esto es llamado *convolución*. La función wavelet normalizada es frecuentemente escrita más compactamente como:

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (3.5)$$

donde la normalización es en el sentido de la energía de la wavelet. Entonces, la transformada se puede expresar como:

$$T(a,b) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi_{a,b}^*(t) dt \quad (3.6)$$

Los coeficientes wavelet se pueden representar gráficamente. Un ejemplo de esto se halla en la Fig. 3.3, en donde el eje horizontal representa el desplazamiento respecto a la señal, el eje vertical representa las escalas y cada punto del gráfico es un coeficiente wavelet cuyo color indica su magnitud.

3.3. Análisis energético de la transformada wavelet

La energía finita y total contenida en una señal $x(t)$ es definida como la integral de su magnitud al cuadrado respecto a la variable t :

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} |x(t)|^2 dt \quad (3.7)$$

Cada coeficiente wavelet $T(a,b)$ para un par de variables a y b contribuye a la energía total de la señal. Esta energía está dada por la función *densidad de energía wavelet*:

$$E(a,b) = |T(a,b)|^2 \quad (3.8)$$

Un gráfico de $E(a,b)$ es llamado *escalograma* (análogo al *espectrograma*, la densidad de energía de la Transformada de Fourier). En la Fig. 3.4 se muestra como ejemplo un escalograma que resultó de aplicar la Transformada Wavelet a una señal. En este caso, cada punto del escalograma representa la contribución normalizada de los coeficientes wavelet a la energía total de la señal. La ecuación 3.8 puede ser integrada sobre a y b para recuperar la energía total de la señal como sigue:

$$E = \frac{1}{C_g} \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} |T(a,b)|^2 \frac{da}{a^2} db \quad (3.9)$$

donde C_g se llama *constante de admisibilidad*, cuyo valor depende de la wavelet elegida. Para el caso de la wavelet Sombrero Mexicano, esta constante es igual a π . Observando un escalograma, se pueden reconocer las escalas y ubicaciones (o desplazamientos) de características energéticas dominantes dentro de la señal. La contribución relativa a la energía total de la señal para una escala específica a es dada por la *distribución de energía dependiente de la escala*:

$$E(a) = \frac{1}{C_g} \int_{-\infty}^{\infty} |T(a,b)|^2 db \quad (3.10)$$

Valores máximos en $E(a)$ destacan las escalas energéticas dominantes dentro de la señal. Así como ocurre con la transformada de Fourier, existe una *transformada wavelet inversa* definida como:

$$x(t) = \frac{1}{C_g} \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} T(a,b) \psi_{a,b}(t) \frac{da}{a^2} db \quad (3.11)$$

Esta expresión permite recuperar a la señal original de su transformada wavelet al integrar sobre todas las escalas a y desplazamientos b . En la transformada inversa se usa la función wavelet original en lugar de su conjugada. Para su implementación práctica, la Transformada Wavelet Continua es calculada de forma numérica. Esto se lleva a cabo mediante una discretización que involucra una aproximación de la integral de la transformada, es decir, una sumatoria. Así, la transformada wavelet es aproximada sobre el intervalo de escalas a y desplazamientos b deseados.

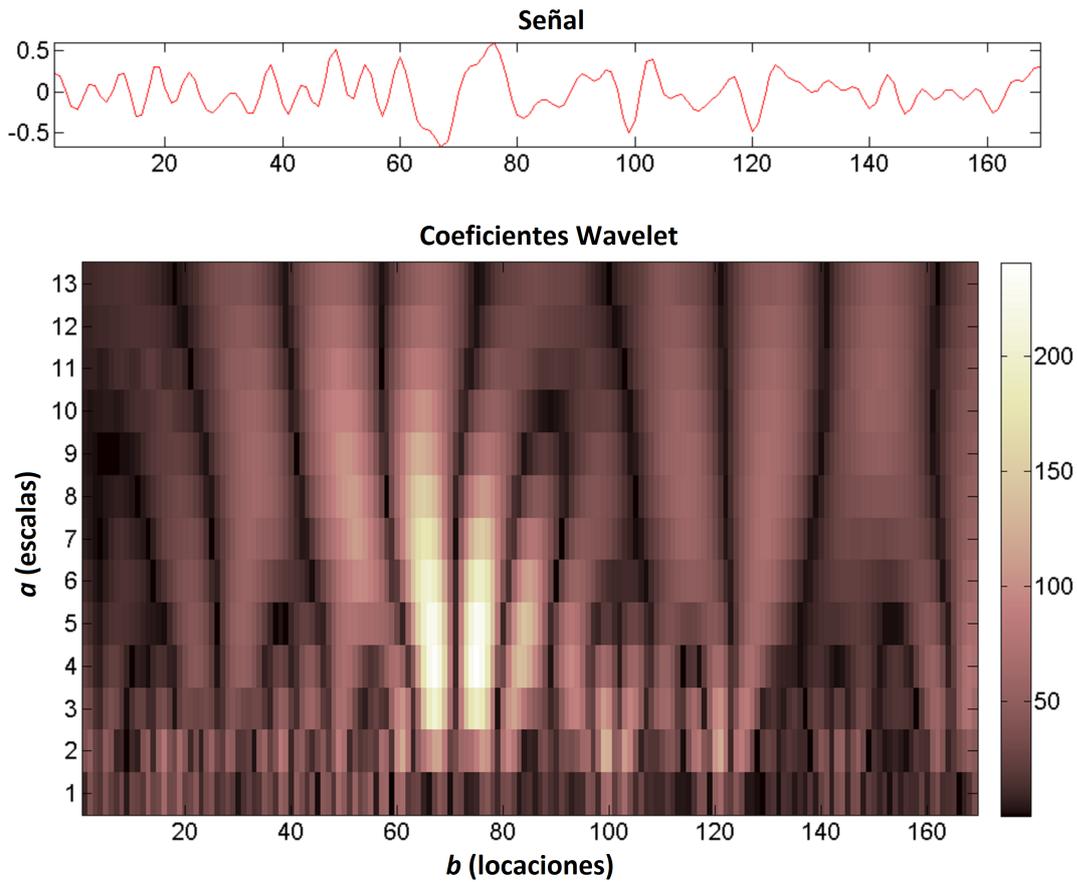


Figura 3.3: Gráfico de los coeficientes wavelet tras aplicar la Transformada Wavelet Continua a una señal temporal. El eje horizontal representa los desplazamientos b (posiciones en el tiempo) y el eje vertical representa a las escalas a . Los colores indican la magnitud de los coeficientes tal como indica el rango de colores proporcionado a la derecha.

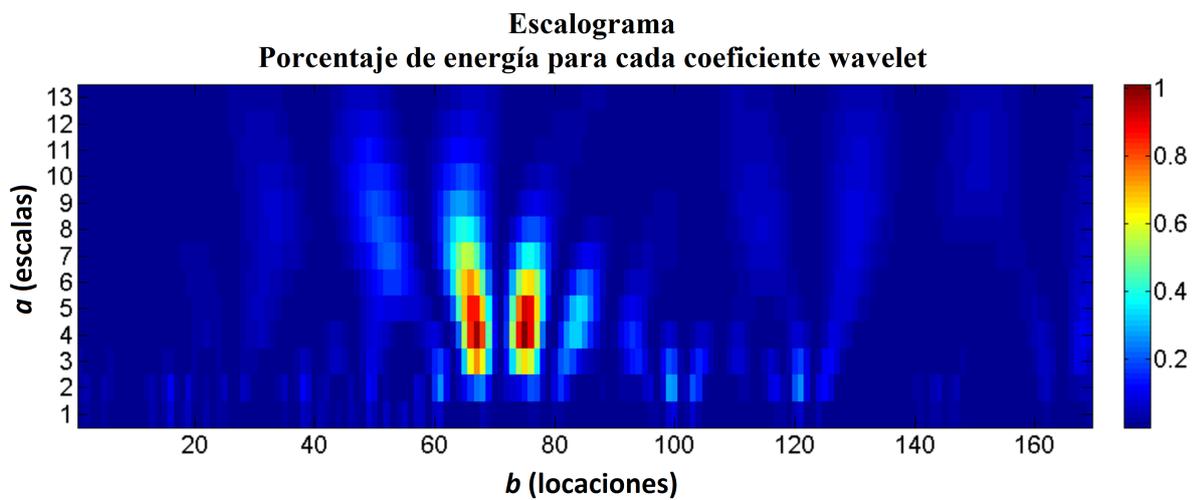


Figura 3.4: Escalograma obtenido de los coeficientes wavelet de la anterior figura. Cada punto del escalograma representa la contribución normalizada a la energía total de la señal que le corresponde a cada coeficiente wavelet. La magnitud de los coeficientes se indica a través de un rango de colores descrito en la barra vertical de la derecha.

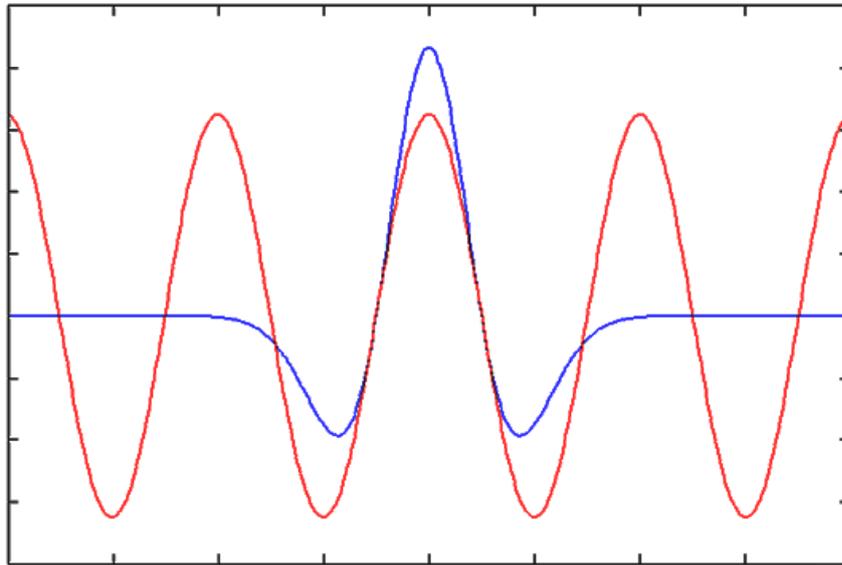


Figura 3.5: Ejemplo de frecuencia central. Se muestra la wavelet madre sombrero mexicano (azul) y señal periódica de frecuencia f_c igual a 0.25 Hz (rojo). La frecuencia de la señal periódica corresponde a la frecuencia dominante de la wavelet.

3.4. Relación entre escala y frecuencia

Se puede asociar a la wavelet madre una señal periódica de frecuencia f_c , llamada *frecuencia central*, la cual corresponde a su frecuencia dominante [44]. Por ejemplo, para la wavelet Sombrero Mexicano, f_c es igual 0.25 Hz. En la Fig. 3.5 se muestra a la wavelet Sombrero Mexicano y una función periódica con frecuencia igual a f_c . Cuando la wavelet es dilatada por un factor a , esta frecuencia se convierte en f_c/a , y si el periodo de muestreo de la señal a estudiar es Δ , entonces la frecuencia f_a asociada a la escala a es:

$$f_a = \frac{f_c}{a \Delta} \quad (3.12)$$

Así, cuando se analiza una señal que depende del tiempo, la Transformada Wavelet Continua descompone a la señal en términos de escalas y de tiempo, o de forma equivalente, en términos de frecuencias y de tiempo.

Capítulo 4

Métodos

El estudio de los datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo de los voluntarios con TDAH y control, consistió en la caracterización de sus escalogramas mediante un método, el cual se ideó en este trabajo de tesis, llamado *Restas entre Máximos*. Posteriormente, se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas para conocer si existían o no diferencias muestrales entre ambos grupos. A partir de aquellas diferencias se crearon distintos modelos de regresión lineal para poder predecir de forma individual a los voluntarios. Diversas combinaciones se realizaron para hallar un modelo que obtuviera un mayor porcentaje de éxito. Primero, se explicarán de forma general los métodos de análisis usados, y posteriormente, se especificarán los detalles respecto a los modelos creados para cada una de las dos partes del trabajo.

4.1. Voluntarios

Para este trabajo de tesis se empleó la base de datos proveniente del proyecto *The ADHD 200 Sample* [24], conformada por datos de Imagen por Resonancia Magnética, tanto anatómica como funcional en estado de reposo, además de información fenotípica, de voluntarios con TDAH y control pertenecientes a 8 centros de investigación de diferentes partes del mundo. La información respecto a los parámetros de adquisición de las imágenes anatómicas y funcionales de cada sitio se puede hallar en la página del proyecto [24]. De esta base de datos se eligió una muestra de 72 voluntarios control sanos y 72 voluntarios con TDAH del tipo combinado, siendo todos varones, diestros y con edades entre 7 y 13 años. Los voluntarios con TDAH se escogieron de modo que no presentaran otras condiciones médicas crónicas. La pertenencia de los voluntarios según el sitio de donde provienen se muestra en la Tabla 4.1.

Sitio	Control	TDAH
New York Univesirty Child Study Center	28	36
Peking Univesity	19	11
Oregon Health and Science Univesity	19	19
Kennedy Krieger Institute	6	6
Total	72	72

Tabla 4.1: Voluntarios ocupados en el estudio. Se indica la cantidad de sujetos con TDAH y control, además del sitio de procedencia.

4.2. Preprocesamiento

El sitio *The Neuro Bureau* [45] contiene varias versiones preprocesadas de la base de datos *The ADHD-200 Sample*, de entre las cuales se eligió la realizada a través de *The Athena Pipeline* usando *AFNI* (*Analysis of Functional NeuroImages*) y *FSL* (*fMRI Software Library*) [46]. El preprocesamiento consistió en lo siguiente:

1. Corrección del tiempo de cada corte.

2. Transformación del conjunto de datos en orientación oblicua a datos orientados respecto a un sistema cardinal.
3. Reorientación RPI (voxels ordenados de derecha a izquierda para almacenar una fila, filas ordenadas desde la dirección posterior a la anterior para almacenar una rebanada y rebanadas ordenadas desde la dirección inferior a la superior para almacenar un volumen).
4. Corrección de movimiento de los volúmenes EPI a la primer imagen de la serie de tiempo.
5. Enmascarar al conjunto de datos para excluir todo aquello que no forme parte del cerebro.
6. Promedio de los volúmenes para crear una imagen promedio.
7. Corregistro de la imagen EPI promedio a la correspondiente imagen anatómica.
8. Escritura de los datos de resonancia magnética funcional e imagen promedio en una plantilla MNI cuya resolución espacial fue de $4\text{ mm} \times 4\text{ mm} \times 4\text{ mm}$.
9. Reducción del rango de muestreo de las máscaras de materia blanca (WM) y líquido cefalorraquídeo (CSF) (provenientes de un preprocesamiento anatómico) para hacerlas coincidir con la resolución de la imagen EPI.
10. Extracción de los cursos de tiempo de la WM y el CSF de los volúmenes EPI usando las máscaras de WM y de CSF.
11. Filtrado pasa banda ($0.009\text{ Hz} < f < 0.08\text{ Hz}$) de los cursos de tiempo de los voxels para excluir las frecuencias que no estuvieran involucradas en la conectividad funcional en estado de reposo.
12. Difuminación de los datos filtrados usando un filtro gaussiano de anchura a media altura (FWHM) de 6 mm .
13. Extracción de los cursos de tiempo filtrados, o señales BOLD, usando el atlas *Automated Anatomical Label (ALL)*, dividiendo así al cerebro completo en 116 regiones. Este atlas resulta de hacer un fraccionado en el espacio funcional usando interpolación del vecino más cercano.

4.3. Análisis de datos

4.3.1. Caracterización de escalogramas

Se eligió un conjunto de escalas tal que fuera equivalente al rango de frecuencias en el que están filtradas las señales BOLD, es decir, $0.009\text{ Hz} < f < 0.08\text{ Hz}$. La equivalencia entre las dos cantidades depende de la frecuencia central de la wavelet usada y del periodo de muestreo de la señal (ec. 3.12). Se utilizaron 4 wavelets madre distintas: Coiflets 1, Sombrero Mexicano, Daubechies 2 y Daubechies 3. Para la wavelet Sombrero Mexicano su frecuencia central f_c es igual a 0.25 Hz ; para la wavelet Daubechies 2 es igual a 0.667 Hz ; y para las wavelets Coiflets 1 y Daubechies 3 es igual 0.8 Hz . Luego, el periodo de muestreo de las señales BOLD fue diferente entre los sitios a los cuales pertenecían los voluntarios. Para aquellos provenientes del New York University Child Study Center y la Pekin University, el periodo de muestreo fue de 2.0 s ; mientras que para la Oregon Health and Science University y el Kennedy Krieger Institute fue de 2.5 s . En base a estos datos, se calcularon 13 escalas que fueron equivalentes a 13 frecuencias que abarcaron el rango entre 0.009 y 0.08 Hz . Las escalas y frecuencias equivalentes para las cuatro waveletes usadas considerando un periodo de muestreo de 2.0 s se muestran en la tabla 4.2, y para un periodo de 2.5 s se muestran en la tabla 4.3.

4.3 Análisis de datos

num	Escalas para cada wavelet			Frecuencias
	mexh	coif1 y db3	db2	
1	1.5	5	4	0.080
2	2.5	8.25	6.75	0.048
3	3.5	11.5	9.5	0.035
4	4.5	14.75	12.25	0.027
5	5.5	18	15	0.022
6	6.5	21.25	17.75	0.019
7	7.5	24.5	20.5	0.016
8	8.5	27.75	23.25	0.014
9	9.5	31	26	0.013
10	10.5	34.25	28.75	0.012
11	11.5	37.5	31.5	0.011
12	12.5	40.75	34.25	0.010
13	13.5	44	37	0.009

Tabla 4.2: Escalas y frecuencias equivalentes para un periodo de muestreo de 2.0 s. Se muestran las 13 escalas calculadas a partir de la ec. 3.12 para las cuatro wavelet usadas: Sombrero Mexicano (mexh), Coiflets 1 (coif1), Daubechies 2 (db2) y Daubechies 3 (db3). Se indica en la primer columna su numeración (num).

num	Escalas para cada wavelet			Frecuencias
	mexh	coif1 y db3	db2	
1	1.2	4	3.2	0.080
2	2	6.6	5.4	0.048
3	2.8	9.2	7.6	0.035
4	3.6	11.8	9.8	0.027
5	4.4	14.4	12	0.022
6	5.2	17	14.2	0.019
7	6	19.6	16.4	0.016
8	6.8	22.2	18.6	0.014
9	7.6	24.8	20.8	0.013
10	8.4	27.4	23	0.012
11	9.2	30	25.2	0.011
12	10	32.6	27.4	0.010
13	10.8	35.2	29.6	0.009

Tabla 4.3: Escalas y frecuencias equivalentes para un periodo de muestreo de 2.5 s. Se muestran las 13 escalas calculadas a partir de la ec. 3.12 para las cuatro wavelet usadas: Sombrero Mexicano (mexh), Coiflets 1 (coif1), Daubechies 2 (db2) y Daubechies 3 (db3). También se indica en la primer columna su respectiva numeración (num).

Considerando estas equivalencias, se aplicó la Transformada Wavelet Continua a las 116 señales BOLD de cada voluntario. Para posteriormente referirse a las escalas usadas, se numeraron del 1 al 13 tal que fueran equivalentes a las frecuencias mostradas en las tablas 4.2 y 4.3, independientemente de la wavelet empleada o del sitio al cual pertenecían los voluntarios.

Se obtuvieron entonces los respectivos escalogramas y se caracterizaron mediante un procedimiento al que se llamó *Restas entre Máximos*. Tomando como ejemplo el escalograma de la Fig. 3.4, cada fila corresponde a la contribución a la energía normalizada de la señal usando una misma escala en diferentes posiciones de la señal BOLD. En aquel ejemplo, las escalas van de 1 a 13 saltando de uno en uno, y las posiciones varían de 1 a 172 también saltando de uno en uno. Estas últimas son iguales al número total de volúmenes EPI de la señal. Entonces, se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

1. Para la primer fila correspondiente a la escala 1, reordenar en forma descendente todos los valores de la fila.
2. Elegir los primeros 5 valores máximos.
3. Restar cada par de estos valores (10 restas en total).
4. Promediar todas las restas.

5. Repetir los anteriores pasos para las 12 filas de las 12 escalas restantes.
6. Reordenar las escalas en forma ascendente en base a los promedios obtenidos.
7. Calcular la energía normalizada de cada escala (suma de los valores de su respectiva fila).

El escalograma usado como ejemplo corresponde a una de las 116 regiones del cerebro de algún voluntario. El procedimiento antes descrito se repitió entonces con sus 115 escalogramas restantes, así como con los 116 escalogramas de todos los demás voluntarios. Lo anterior se repitió eligiendo 1, 5, 10 y 20 valores máximos (en el caso de un solo valor los pasos 3 y 4 se omitieron), y ocupando cada una de las 4 wavelets ya mencionadas.

El procedimiento que ideamos llamado *Restas entre Máximos* básicamente reordena las escalas o filas del escalograma según los promedios obtenidos. Este promedio representa la homogeneidad entre los valores máximos que se eligieron para cada escala. Esta homogeneidad se refiere al hecho de que los máximos tienen magnitudes más similares, de modo que, cuando se realizan las restas entre ellos y se promedia, el valor resultante sería relativamente menor al que resultaría de máximos que tuvieran una mayor diferencia entre sus magnitudes. Así, las escalas reordenadas en las primeras ubicaciones (1, 2, 3,...), corresponden a aquéllas con máximos más homogéneos (menores diferencias entre sus máximos) Las escalas reordenadas en las últimas ubicaciones (...11, 12, 13), corresponden a aquéllas con máximos menos homogéneos (mayores diferencias entre sus máximos). Tras llevar a cabo lo anterior, a cada voluntario le correspondió 13 pares de valores (escalas reordenadas y sus respectivas energías normalizadas), para cada una de las 116 regiones del cerebro y para cada una de las cuatro wavelets empleadas.

4.3.2. Histogramas de escalas y energías

Después de reordenar las escalas en 13 ubicaciones diferentes, se crearon histogramas para conocer la distribución de estos datos según su ubicación. Para tener una visión muy generalizada de lo obtenido, se juntaron todas las escalas reordenadas en la misma ubicación usando 1, 5, 10 y 20 máximos, y las cuatro wavelets empleadas, pero separando los resultados correspondientes a los voluntarios con TDAH y control. De igual forma se crearon histogramas de las respectivas energías normalizadas.

4.3.3. Diferencias muestrales

Se aplicó la prueba estadística no paramétrica conocida como *prueba de suma de rangos de Wilcoxon*, para conocer si existían o no diferencias muestrales entre los resultados de los voluntarios con TDAH y control. Se eligió una prueba no paramétrica debido a que al realizarse pruebas de normalidad a los datos, se obtuvo que no tienen una distribución normal, de modo que al ser ésta una condición para utilizar una prueba paramétrica, entonces se eligió una no paramétrica. El valor de significancia fue de 0.05. Para cada región del cerebro se compararon las escalas que fueron reordenadas en la misma ubicación, así como sus respectivas energías normalizadas, usando 1, 5, 10 y 20 máximos, y las cuatro diferentes wavelets. Para cada una de las 13 ubicaciones se crearon dos tablas con los valores p de las pruebas estadísticas tras comparar las escalas y tras comparar las energías normalizadas respectivamente, obteniendo así un total de 26 tablas. Cada una incluyó los resultados de las 116 regiones del cerebro utilizando las cuatro cantidades de máximos y las cuatro wavelets. Además, se ocupó una escala de colores para indicar la magnitud de los valores p.

4.3.4. Modelo de regresión lineal múltiple

El objetivo de crear un modelo de regresión lineal múltiple fue el poder diferenciar de forma individual a los voluntarios con TDAH de los control. Este modelo matemático es utilizado para aproximar la relación de dependencia entre una variable dependiente Y_t y variables independientes X_i . Esto es expresado como la ecuación de un hiperplano:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \quad (4.1)$$

donde β_j son los coeficientes que miden la influencia que las variables independientes tienen sobre la dependiente. Así, para Y_t el subíndice t varía desde 1 hasta el número total de ecuaciones involucradas en el modelo; para X_i , el subíndice i varía desde 1 hasta p , siendo p el total de variables independientes

4.3 Análisis de datos

utilizadas; y para β_j , el subíndice j varía desde 0 hasta p . La idea general es obtener los coeficientes β_j a partir de las variables X_i y Y_t de cierto número de voluntarios mediante una regresión lineal múltiple, y posteriormente, combinando los coeficientes β_j calculados y las variables X_i de otro grupo de voluntarios, predecir las variables Y_t de estos últimos.

Para crear el modelo de regresión lineal múltiple, se escogió a cierta cantidad de voluntarios con TDAH y control. En nuestro caso, las variables X_i fueron aquellas en las que existieron mayores diferencias muestrales (menores valores p tras aplicar las pruebas estadísticas) entre ambos grupos de estudio, mientras que la variable Y_t contuvo información sobre si se trataba de un voluntario con TDAH o control. Las variables X_i se escogieron a partir de las tablas de valores p antes mencionadas. Para cada una de las 13 ubicaciones se eligió un conjunto de estas variables, fuesen escalas o energías normalizadas de alguna región del cerebro, usando una misma wavelet y un mismo número de máximos. La variable Y_t se eligió arbitrariamente para cada sujeto, asignándole un valor de 0 para los voluntarios control y un valor de 100 para los voluntarios con TDAH.

Así, se asoció una expresión como la ec. 4.1 a cada uno de los voluntarios mencionados. Entonces, se realizó la regresión lineal múltiple y se obtuvieron los coeficientes β_j . Por lo tanto, se obtuvo un modelo para cada una de las 13 ubicaciones, cada una de las 4 cantidades de máximos y cada una de las 4 wavelet usadas, creando así un total de 208 modelos. Éstos se pusieron a prueba aplicándolos al resto de voluntarios que no fueron ocupados para crear los modelos mediante sus variables X_i y los coeficientes β_j calculados, prediciendo así sus respectivas variables \hat{Y}_t . Se eligieron dos criterios para decidir si el sujeto a prueba era un voluntario con TDAH o control:

- Si el valor de \hat{Y}_t resultaba menor a 50, entonces se consideró al voluntario como control.
- Si el valor de \hat{Y}_t resultaba mayor a 50, entonces se consideró al voluntario como TDAH.

Así, una predicción correcta ocurrió cuando el modelo, mediante los criterios ocupados, indicaba de forma acertada si el voluntario tenía TDAH o si era control. Luego, de los resultados de aquellas predicciones se calculó la sensibilidad, especificidad y exactitud de todos los modelos creados. La forma como se calculan estas tres cantidades se muestra a continuación:

$$\text{sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad \text{especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad \text{exactitud} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

donde:

- VP: verdaderos positivos, o total de sujetos con TDAH identificados como con TDAH.
- VN: verdaderos negativos, o total de sujetos control identificados como control.
- FP: falsos positivos, o total de sujetos control identificados como con TDAH.
- FN: falsos negativos, o total de sujetos con TDAH identificados como control.

Para cada uno de los 208 modelos se graficaron sus resultados indicando el valor de la predicción \hat{Y}_t de los voluntarios de prueba, teniendo así un total de 208 gráficas. Además, se crearon gráficas que contuvieron los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud de 13 modelos que correspondían a las 13 ubicaciones usando una misma wavelet y un mismo número de máximos, obteniendo así 16 de estas gráficas.

4.3.5. Modelos de diferentes combinaciones e histogramas

Con el objetivo de hallar modelos que tuviesen mayores valores de sensibilidad, especificidad y exactitud, se realizaron diferentes combinaciones entre el número de voluntarios usados para hallar las diferencias muestrales, el número para crear al modelo y el número para ponerlo a prueba, además de la elección del sitio de procedencia o también de la cantidad de variables independientes X_i . Además, se combinaron los datos de diferentes modelos para obtener otro que arrojase en conjunto mejores resultados.

Primer parte

En una primera parte del trabajo de tesis, se eligieron voluntarios pertenecientes al New York University Child Study Center (NYU) y a la Pekin University (PU), teniendo 47 voluntarios con TDAH y 47 voluntarios control. El número de volúmenes EPI, el cual es proporcional a la duración de la señal BOLD, es diferente según el sitio al cual pertenecen los sujetos. Para aquéllos provenientes del NYU el número de volúmenes fue igual a 172, mientras que para los de la PU el número fue igual a 232. Por ello, se eligieron los primeros 172 volúmenes de los voluntarios de la PU, de tal modo que todos los sujetos a estudiar tuvieran el mismo número.

De los resultados obtenidos tras caracterizar los escalogramas de los 94 voluntarios, se hallaron las diferencias muestrales entre el total de ambos grupos. Luego, utilizando únicamente 7 voluntarios con TDAH y 7 control (tanto del NYU como de la PU), se crearon los modelos de regresión lineal usando 5 variables X_i . No se eligió ninguna restricción respecto al número de variables que fueran escalas o energías normalizadas, más que la condición de que fueran aquéllas que obtuvieron menor valor p en las pruebas estadísticas. La razón de haber elegido aquel número de voluntarios y de variables X_i , se detallará en la sección correspondiente a la discusión del trabajo. Posteriormente, los modelos se aplicaron al resto de 40 voluntarios de cada grupo, calculando la sensibilidad, especificidad y exactitud de éstos.

De los 208 modelos creados se realizaron algunas combinaciones entre ellos. Para una misma wavelet y un mismo número de máximos, se combinaron los resultados de los 13 modelos de las respectivas 13 ubicaciones (Fig. 4.1). La predicción a partir de la combinación de los 13 modelos se obtuvo usando dos diferentes criterios:

- *Por mayoría.* Si para un voluntario se obtuvieron 7 o más predicciones iguales sobre si era TDAH o control, aquella predicción se eligió como el resultado del modelo.
- *Por promedio.* Se realizó el promedio de las 13 variables predichas \hat{Y}_t de cada uno de los 13 modelos, para posteriormente decidir, mediante los dos criterios anteriormente mencionados respecto al valor de referencia igual a 50, si se trataba de un voluntario con TDAH o control.

De igual forma que con los modelos individuales, se calcularon la sensibilidad, especificidad y exactitud de los modelos combinados. También se graficaron estos resultados, incluyendo en una misma gráfica lo obtenido usando alguna de las cuatro wavelets ocupadas y empleando un mismo número de máximos, teniendo así un total de 8 gráficas: 4 para las combinaciones usando el criterio por mayoría y 4 para las combinaciones por promedio. Para conocer la utilidad de ocupar las *Restas entre Máximos*, se consideró hallar las diferencias muestrales pero comparando las energías normalizadas de las escalas sin reordenar; es decir, se compararon las energías normalizadas de las mismas escalas de modo que no se usaron las *Restas entre Máximos*. Entonces, se crearon modelos cuyas variables X_i fueron únicamente las energías. Luego, se realizó la combinación de los 13 modelos correspondientes en este caso a las 13 escalas usadas; se ocuparon los criterios de combinación por mayoría y por promedio. Posteriormente, se graficaron los resultados de sensibilidad, especificidad y exactitud, incluyendo en una misma gráfica lo obtenido usando alguna de las cuatro wavelets. Esto se llevó a cabo para poder comparar las gráficas de los modelos combinados que previamente utilizaron las *Restas entre Máximos* (cuyas variables fueron las escalas reordenadas y sus energías normalizadas) y los modelos que no las usaron (sus variables solo son las energías normalizadas).

Regresando a los modelos que sí usaron las *Restas entre Máximos*, se graficó la distribución de las variables X_i de los modelos combinados mediante histogramas para las cuatro cantidades de máximos, así como las 4 wavelets empleadas. Se indicó a cuál región del cerebro correspondían, además del valor de los respectivos coeficientes β_j mediante una escala de colores. Se incluyó también otro histograma señalando la frecuencia en la que las variables X_i fueron escalas o energías normalizadas.

Finalmente en esta primer parte del trabajo, se realizó la combinación de los modelos usando 5, 10 y 20 máximos, tanto por mayoría como por promedio. Ya que estos modelos combinan los resultados de 39 modelos individuales (Fig. 4.1), el criterio por mayoría fue de 20 o más predicciones iguales para elegir la predicción del modelo combinado, y el segundo fue mediante el promedio de los respectivos resultados de los 39 modelos individuales. También se crearon histogramas de las variables X_i de estos modelos combinados.

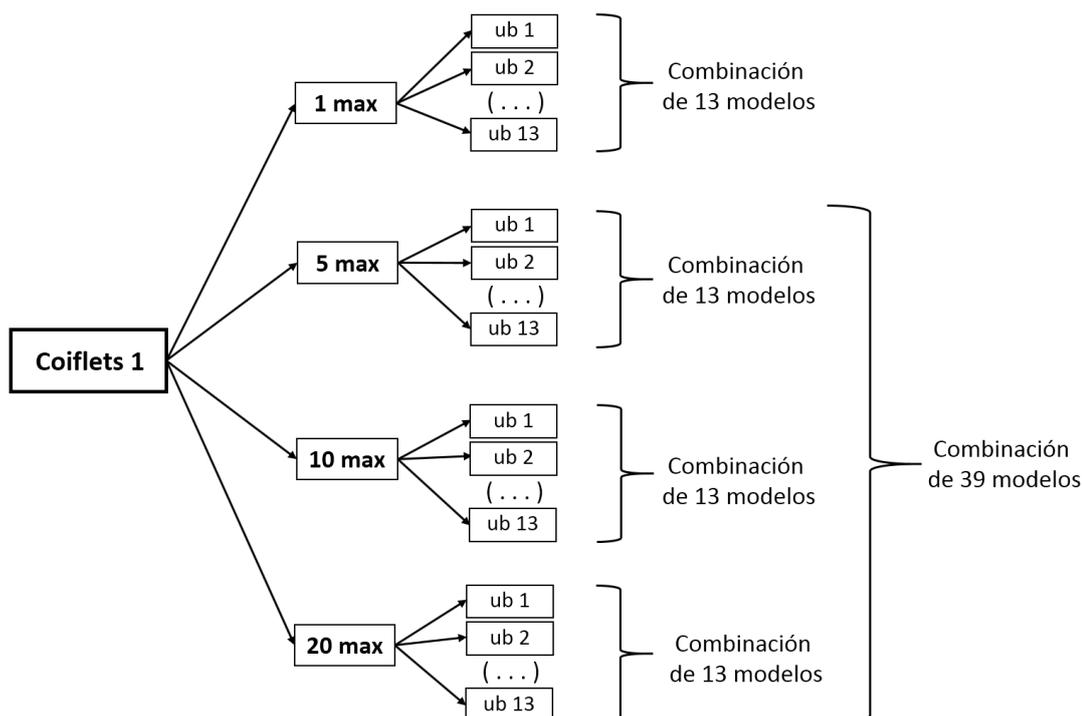


Figura 4.1: Combinación de modelos. Se muestra como ejemplo y de forma esquemática los modelos creados usando la wavelet Coiflets 1, con 1, 5, 10 y 20 máximos. Usando las diferentes cantidades de máximos se obtuvieron 13 modelos para las respectivas 13 ubicaciones. Luego, se combinaron estos 13 modelos tal como se muestra en el esquema. Posteriormente, los 39 modelos que resultaron de usar 5, 10 y 20 máximos también se combinaron.

Segunda parte

En una segunda parte del trabajo se amplió el número de sujetos de estudio al incluir a 19 voluntarios con TDAH y 19 control de la Oregon Health and Science University (OHSU), y 6 voluntarios con TDAH y 6 control del Kennedy Krieger Institute (KKI). El número de volúmenes EPI fue de 74 para los sujetos de la OHSU, y de 120 o 148 para los sujetos del KKI. En esta parte del trabajo se usó el total de volúmenes de los sujetos de ambos sitios.

Se escogió la wavelet Daubechies 2 y la cantidad de 5 máximos para la creación de los modelos, ya que con esta wavelet y número de máximos se obtuvieron los mejores resultados en la primer parte. A diferencia de antes, no se obtuvieron las diferencias muestrales entre el total de voluntarios disponibles, sino solo entre un subconjunto. Éste estuvo conformado por todos los voluntarios pertenecientes al NYU, siendo 36 con TDAH y 28 control. Luego, basándose en los resultados de las pruebas estadísticas se eligieron solo dos variables X_i para cada modelo. Éstos se crearon a partir de 4 voluntarios con TDAH y 4 voluntarios control. Después, los modelos se probaron con tres subconjuntos de sujetos. Primero, con los restantes voluntarios de la OHSU, siendo 15 sujetos de cada grupo de estudio. Después, con los 6 voluntarios con TDAH y 6 voluntarios control del KKI. Y posteriormente, se juntaron estos dos subconjuntos resultando 21 sujetos de cada grupo. Para cada caso se graficaron los resultados de sensibilidad, especificidad y exactitud de las 13 ubicaciones. Se creó un modelo combinado a partir de los 13 modelos individuales de las 13 ubicaciones. Se ocupó el criterio de combinación por promedio para las predicciones de los sujetos de prueba. Además, para el modelo combinado se crearon los histogramas de las variables X_i y sus respectivas cantidades.

Capítulo 5

Resultados

Primer parte

Se presentan los resultados del estudio de los 94 voluntarios pertenecientes al NYU y la PU, siendo 47 con TDAH y 47 control.

Histogramas de escalas y energías normalizadas

Recordemos que se usaron 13 escalas diferentes, las cuales son equivalentes a valores de frecuencia dentro del rango de 0.009 y 0.08 Hz; luego, estas escalas se reordenaron en 13 ubicaciones diferentes mediante las *Restas entre Máximos*; además, tomando como ejemplo algún escalograma cuyo eje vertical corresponde a las escalas, la suma de cada fila corresponde a las energías normalizadas de las 13 escalas. En la Fig. 5.1, desde el inciso (a) hasta el (m), se muestran los histogramas de las escalas reordenadas en las 13 ubicaciones. Cada gráfica contiene los resultados de los voluntarios con TDAH y control por separado. Se representaron las frecuencias del histograma como porcentajes respecto a la cantidad total de escalas obtenidas. Estas escalas provienen de 116 regiones del cerebro, 94 voluntarios (47 con TDAH y 47 control, pertenecientes al NYU y la PU), 4 cantidades de máximos y 4 wavelets.

De forma similar, la Fig. 5.2 muestra los histogramas de las energías normalizadas de las escalas. Las energías obtenidas en las 13 ubicaciones se dividieron en 10 intervalos a partir de los cuales se crearon los histogramas, siendo los mismos intervalos para todas las ubicaciones. En los histogramas solo se indicó la numeración de los intervalos desde el 1 al 10 sin mostrar los valores de energía.

Tablas de valores p

Algunas tablas con los valores p de las pruebas de Wilcoxon entre los voluntarios con TDAH y control se muestran en las Tablas 5.1, 5.2 y 5.3. Las Tablas 5.1(a), 5.2(a) y 5.3(a) contienen los valores p de las pruebas aplicadas a los valores de escalas, mientras que las Tablas 5.1(b), 5.2(b) y 5.3(b) corresponden a lo obtenido tras aplicarlas a las energías normalizadas. El par de tablas en 5.1 pertenecen a la ubicación 1, en 5.2 pertenecen a la ubicación 7 y en 5.3 a la ubicación 13. En todas las tablas se tienen 116 filas que corresponden a las 116 regiones del cerebro. Además, están divididas en cuatro conjuntos de cuatro columnas, cada conjunto con los resultados obtenidos al usar 1, 5 10 y 20 máximos respectivamente, y cada columna con lo obtenido usando una de las cuatro wavelets en el siguiente orden: Coiflets 1, Sombrero Mexicano, Daubechies 2 y Daubechies 3. Se utilizó una escala de colores para indicar la magnitud del valor p. Ésta varió de 0 a valores mayores a 0.06 con saltos de 0.01.

Gráficas de predicciones

Como se mencionó antes, se graficaron las predicciones hechas por los 208 modelos al aplicarlos a los 40 voluntarios con TDAH y a los 40 voluntarios control. Un ejemplo de estas gráficas se muestra en la Fig. 5.6. Ésta fue obtenida usando la wavelet Daubechies 2, con 5 máximos y en la ubicación 7. Las variables utilizadas en el modelo se eligieron de las Tablas 5.2(a) y 5.2(b). De éstas dos, los segundos conjuntos de 4 columnas corresponden a los valores p al haber usado 5 máximos, y de éstas las terceras columnas

corresponden a la wavelet Daubechies 2. De ambas columnas en conjunto se escogieron las 5 regiones del cerebro y cantidades (escalas y/o energías normalizadas) que obtuvieron menores valores p. Éstas fueron las variables X_i del modelo. En la tabla 5.1 se muestran los valores p, las regiones del cerebro, el número de región según el atlas *AAL*, las respectivas cantidades y los coeficientes (que resultaron al realizar la regresión lineal múltiple) de estas 5 variables elegidas.

variable	valor p	no. región	región	cantidad	coeficiente
X_1	0.0048	104	cerebelo 8 derecho	esc	-3.851
X_2	0.0089	23	frontal superior medial izquierdo	ener norm	-1.169
X_3	0.0165	116	vermis 10	esc	6.983
X_4	0.0183	70	lóbulo paracentral derecho	ener norm	-23.107
X_5	0.0217	24	frontal superior medial derecho	esc	-8.503

Tabla 5.1: Variables X_i del modelo creado usando la wavelet Daubechies 2 y 5 máximos. La segunda columna muestra el valor p obtenido de la prueba de Wilcoxon entre los voluntarios con TDAH y control; la tercera es el número de región del cerebro según el atlas *AAL*; la cuarta señala el nombre de la región; la quinta indica a cuáles cantidades corresponde, ya sean las escalas (esc) o las energías normalizadas de las escalas (ener norm); y la sexta corresponde al coeficiente que resultó de la regresión lineal múltiple.

Respecto a la gráfica de las predicciones de este modelo mostrada en la Fig. 5.6, el eje horizontal indica el número de voluntarios mientras que el eje vertical corresponde a sus predicciones hechas por el modelo. El resultado de los voluntarios con TDAH se indica con un círculo rojo y el de los control con un círculo azul. Tres líneas horizontales se colocaron como referencia: una línea roja en 100 indicando la predicción ideal de los voluntarios con TDAH, una línea azul en 0 indicando la predicción ideal de los voluntarios control, y una línea negra en el valor medio igual a 50. Recordando que se decidió que un voluntario fuera TDAH si el valor de la predicción era mayor a 50, y que fuera control si era menor a aquel valor, entonces todos los círculos por encima de la línea negra ubicada en 50 fueron considerados TDAH y por debajo fueron considerados control. Así, los círculos rojos por encima de aquella línea negra fueron voluntarios con TDAH con sus predicciones correctas, mientras que por debajo fueron incorrectas. Por otro lado, los círculos azules por debajo de la línea negra fueron voluntarios control con sus predicciones correctas, mientras que por encima fueron incorrectas. En el lado derecho de la gráfica se indicó los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud del modelo.

208 modelos: sensibilidad, especificidad y exactitud

Las Fig. 5.7 a 5.10 y sus respectivos incisos (a), (b), (c) y (d), contienen los resultados de sensibilidad, especificidad y exactitud de los 208 modelos creados. Las Fig. 5.7 a 5.10 corresponden a los resultados usando 1, 5, 10 y 20 máximos respectivamente. Los incisos (a), (b), (c) y (d) muestran los resultados al haber ocupado las wavelets Coiflets 1, Sombrero Mexicano, Daubechies 2 y Daubechies 3 respectivamente. Cada gráfica contiene lo obtenido en las 13 ubicaciones empleando una misma wavelet y un mismo número de máximos.

Modelos combinados e histogramas

Las Fig. 5.11 a 5.14 muestran los resultados de sensibilidad, especificidad y exactitud de los modelos que combinaron los modelos individuales correspondientes a las 13 ubicaciones, usando 1, 5, 10 o 20 máximos, respectivamente, y cada una contiene los resultados de las cuatro wavelets utilizadas. En cada una de las figuras el inciso (a) se obtuvo de los resultados empleando el criterio de combinación por mayoría, mientras que el inciso (b) fue mediante el criterio de combinación por promedio.

En la Fig. 5.15 se presenta lo obtenido cuando no se ocuparon las *Restas entre Máximos* para el reordenamiento de las escalas. De forma similar a las anteriores figuras, se indican los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud, cuando se utilizó el criterio de combinación por mayoría (inciso (a)) y por promedio (inciso (b)). Para estos modelos no se presentó algún otro tipo de gráfica.

A manera de ejemplo y de forma similar a la Fig. 5.6, la Fig. 5.16 muestra las predicciones hechas para los 40 voluntarios con TDAH y 40 voluntarios control a partir del modelo que resultó de combinar los 13 modelos individuales de las 13 ubicaciones usando la wavelet Daubechies 2 y 5 máximos. Las predicciones se realizaron mediante el criterio de combinación por promedio.

Las Fig. 5.17 a 5.20 corresponden a los histogramas de las variables X_i utilizadas en los modelos combinados. En las figuras se presentaron dos tipos de histogramas, uno para las regiones del cerebro (incisos (a)) y otro para las cantidades (incisos (b)). Los pares de incisos (a1) y (b1) hasta (a4) y (b4) fueron los histogramas obtenidos usando 1, 5, 10 y 20 máximos respectivamente. Las Fig. 5.17 a 5.20 fueron los histogramas de los modelos que ocuparon las wavelets Coiflets 1, Sombrero Meixcano, Daubechies 2 y Daubechies 3 respectivamente. En los histogramas también se muestra el valor absoluto del coeficiente β_j asociado a la variable X_i y cuya magnitud se indica mediante una escala de colores. Cada histograma contiene en total 65 variables X_i , ya que cada uno de los 13 modelos combinados fue creado mediante 5 de aquellas variables.

La Fig. 5.21 incluye los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud, pero de los modelos que combinaron 39 modelos individuales, siendo 13 para cada una de la cantidades de máximos iguales a 5, 10 y 20. El inciso (a) corresponde al criterio de por mayoría y el inciso (b) al criterio de por promedio.

En la Fig. 5.22 se muestran las predicciones de uno de lo modelos creados a partir de la combinación de 39 modelos individuales. En aquel modelo se usó la wavelet Daubechies 2 y ocupando 5, 10 y 20 máximos. Las predicciones del modelo se llevaron a cabo usando el criterio de combinación por promedio.

De forma semejante a los anteriores, la Fig. 5.23 muestra los histogramas de las variables X_i de los modelos combinados. Los incisos 1 a 4 corresponden a las wavelets Coiflets 1, Sombrero Mexicano, Daubechies 2 y Daubechies 3 respectivamente. Los incisos (a) muestran los histogramas de las regiones del cerebro y los incisos (b) los histogramas de las cantidades. Cada uno contiene 195 variables X_i o bloques.

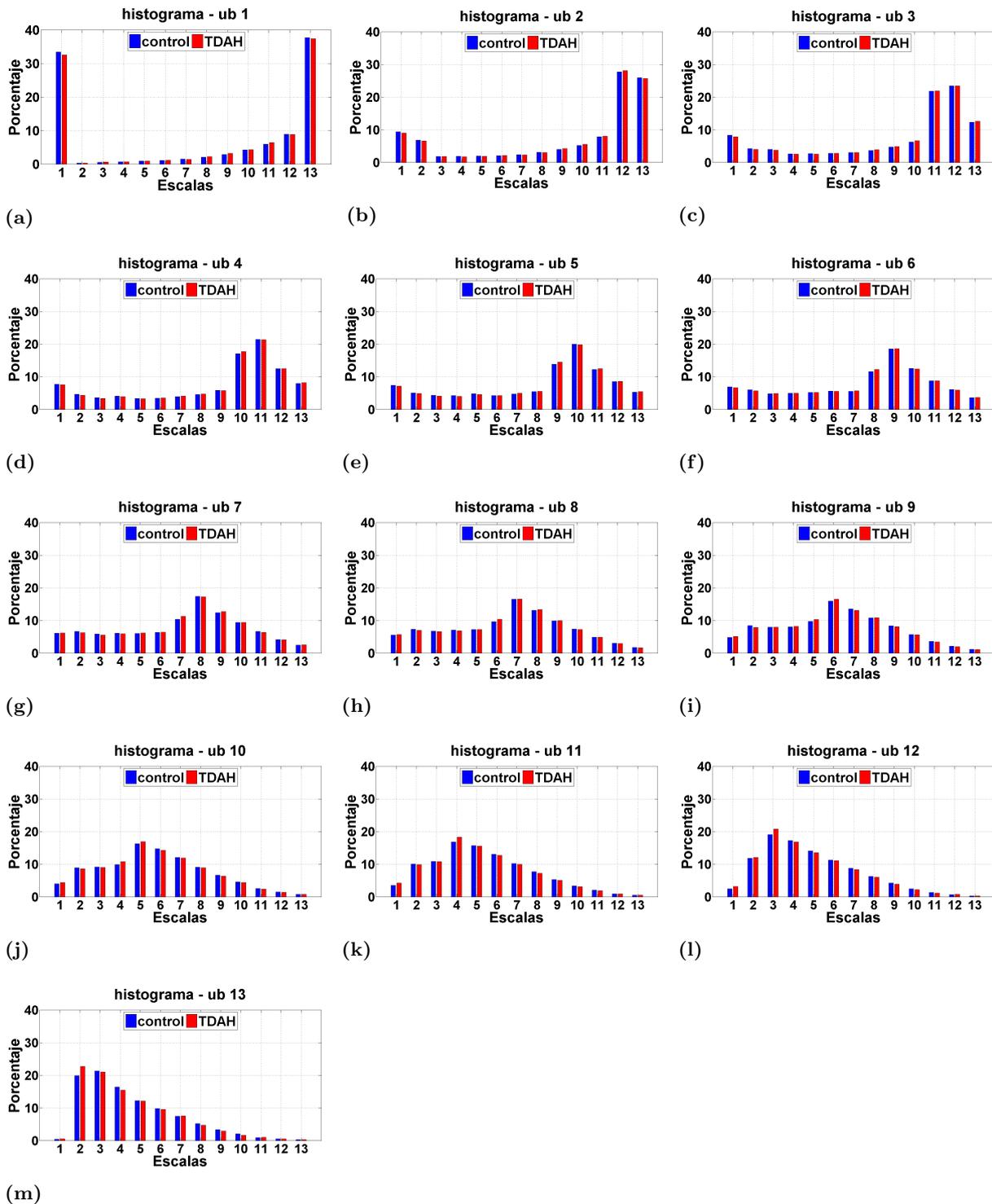


Figura 5.1: Histogramas de las escalas reordenadas. Cada inciso, desde el (a) hasta el (m), muestra los histogramas de las escalas que fueron reordenadas en las 13 ubicaciones respectivamente. En el eje horizontal se indican las escalas, mientras que el eje vertical corresponde a las frecuencias del histograma representadas como porcentajes; esto último respecto al total de escalas provenientes de 116 regiones del cerebro, 94 voluntarios, 4 cantidades de máximos y 4 wavelets. Los histogramas de las escalas reordenadas de los voluntarios con TDAH se muestran en color rojo, y de los voluntarios control en color azul.

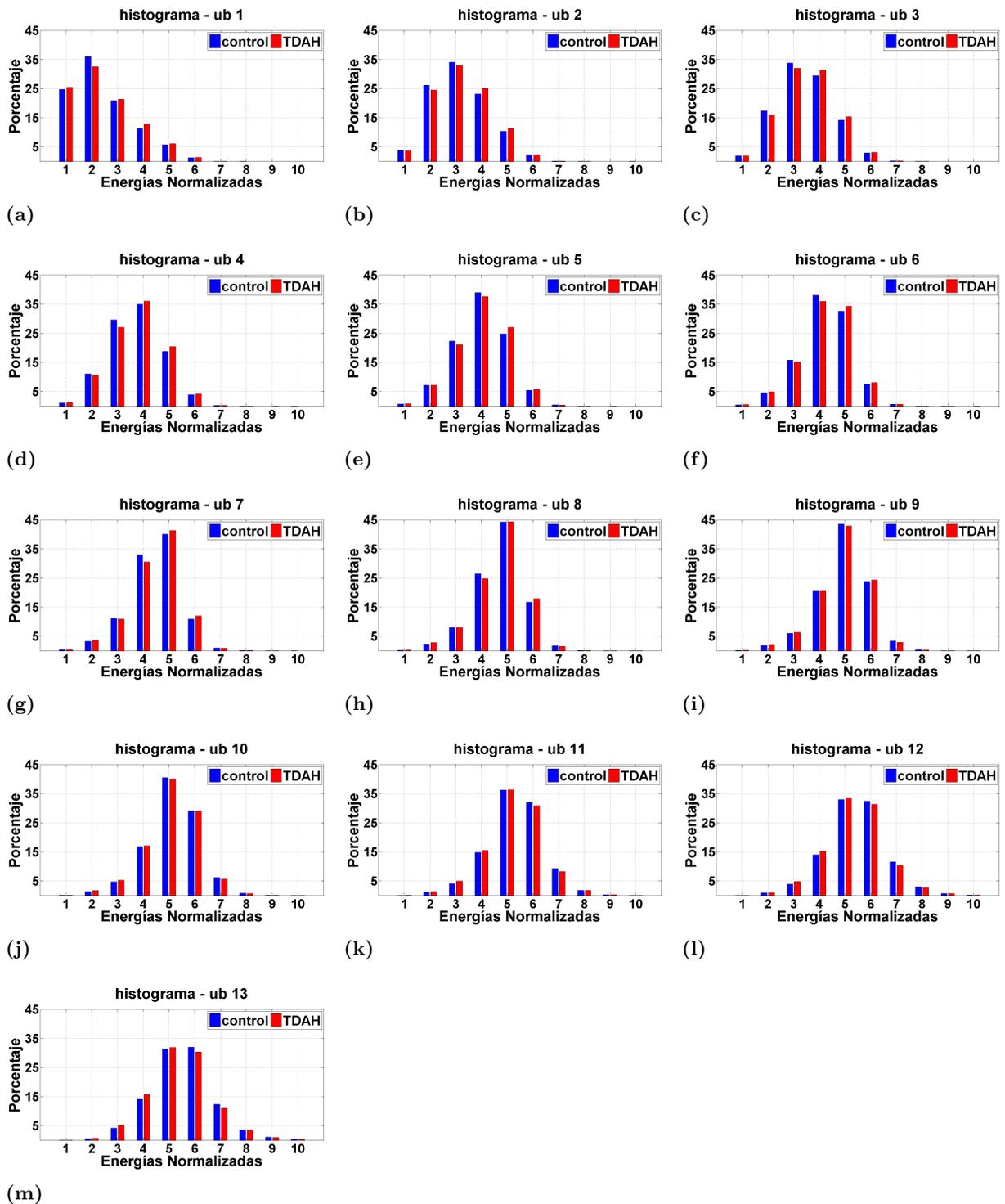
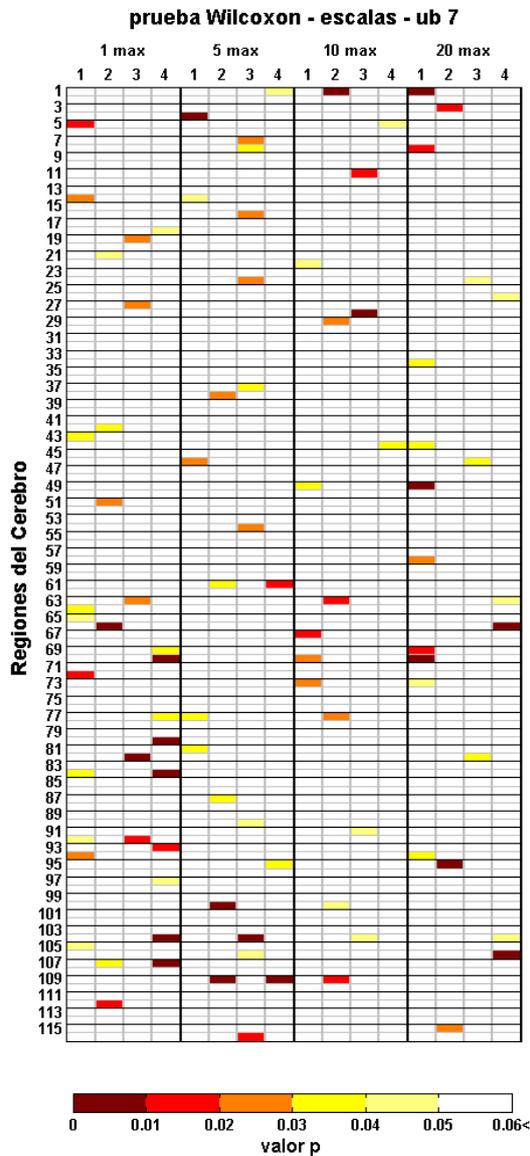
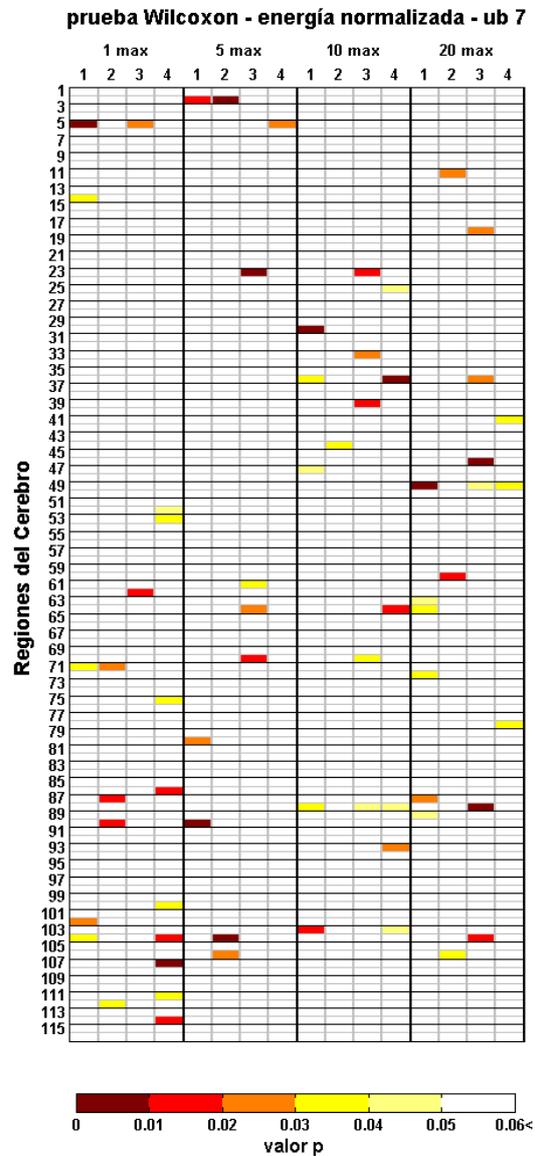


Figura 5.2: Histogramas de las energías normalizadas de las escalas reordenadas. De manera similar a la anterior figura, cada inciso, desde el (a) hasta el (m), muestra los histogramas de las energías normalizadas de las escalas que fueron reordenadas en las 13 ubicaciones respectivamente. En el eje horizontal se indican 10 intervalos de energía, siendo el mismo intervalo para todas las ubicaciones, mientras que el eje vertical corresponde a las frecuencias del histograma representadas como porcentajes; esto último respecto al total de escalas provenientes de 116 regiones del cerebro, 94 voluntarios, 4 cantidades de máximos y 4 wavelets. Los histogramas de las energías normalizadas obtenidas de los voluntarios con TDAH se muestran en color rojo, y de los voluntarios control en color azul.

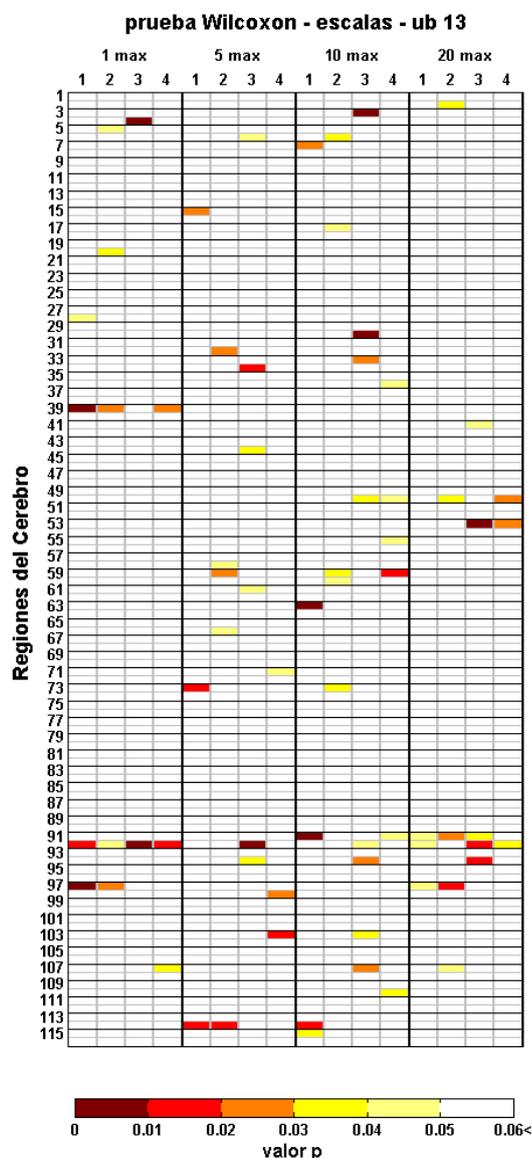


(a)

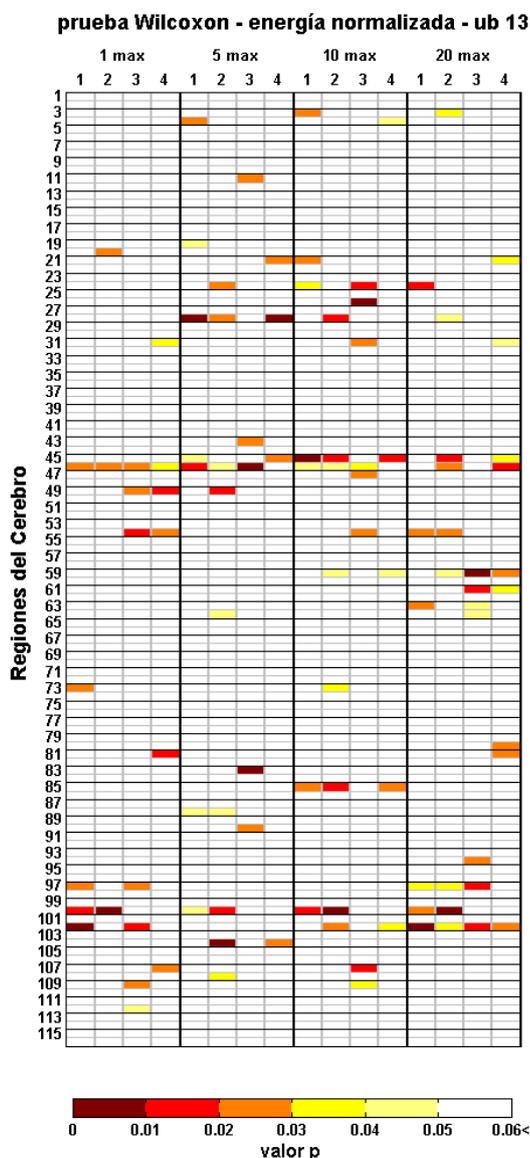


(b)

Tabla 5.2: Valores p de la prueba de Wilcoxon entre los voluntarios con TDAH y control. Resultados de la prueba tras comparar los resultados de las escalas (a) y las energías normalizadas de las escalas (b) reordenadas en la ubicación 7. Cuatro conjuntos de columnas engloban los resultados usando 1, 5, 10 y 20 máximos. De cada conjunto, la columna 1 pertenece a lo obtenido ocupando la wavelet Coiflets 1, la 2 ocupando la Sombrero Mexicano, la 3 ocupando la Daubechies 2 y la 4 ocupando la Daubechies 3. Se utilizó una escala de colores para indicar la magnitud del valor p; ésta varía de 0 a valores mayores a 0.06 con saltos de 0.01.



(a)



(b)

Tabla 5.3: Valores p de la prueba de Wilcoxon entre los voluntarios con TDAH y control. Resultados de la prueba tras comparar los resultados de las escalas (a) y las energías normalizadas de las escalas (b) reordenadas en la ubicación 13. Cuatro conjuntos de columnas engloban los resultados usando 1, 5, 10 y 20 máximos. De cada conjunto, la columna 1 pertenece a lo obtenido ocupando la wavelet Coiflets 1, la 2 ocupando la Sombrero Mexicano, la 3 ocupando la Daubechies 2 y la 4 ocupando la Daubechies 3. Se utilizó una escala de colores para indicar la magnitud del valor p; ésta varía de 0 a valores mayores a 0.06 con saltos de 0.01.

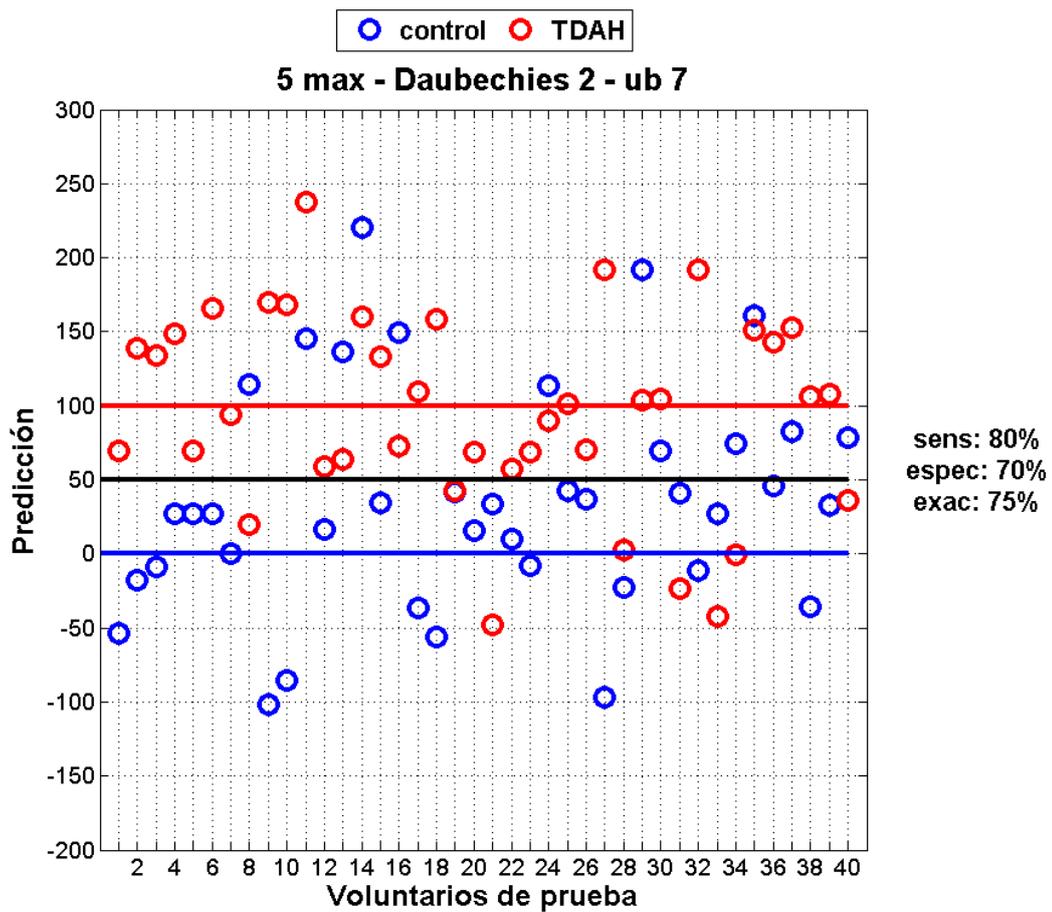
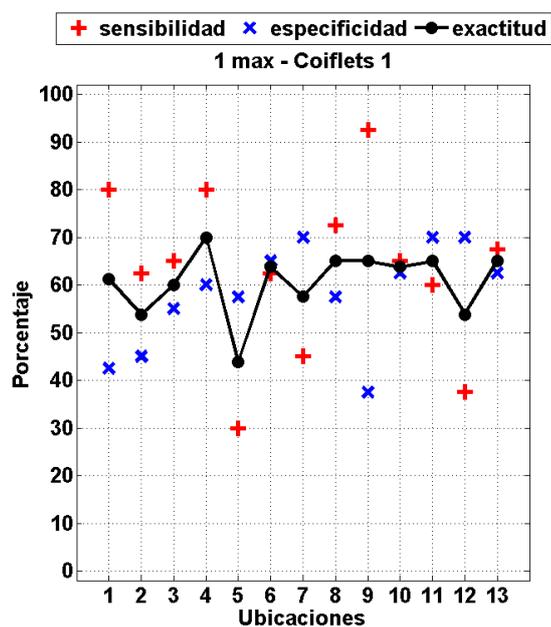
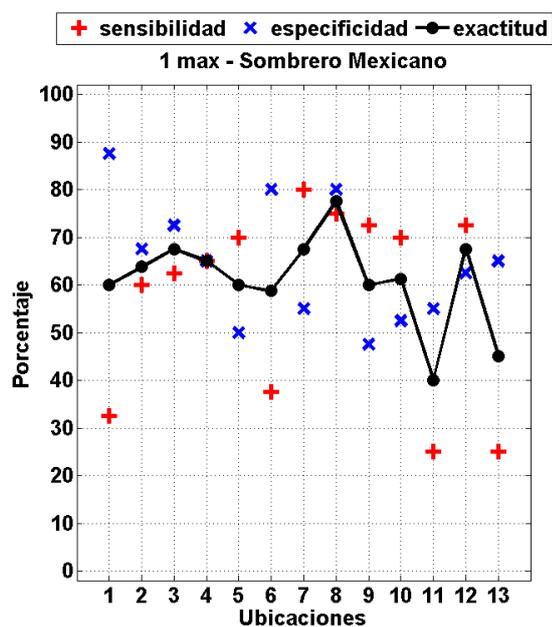


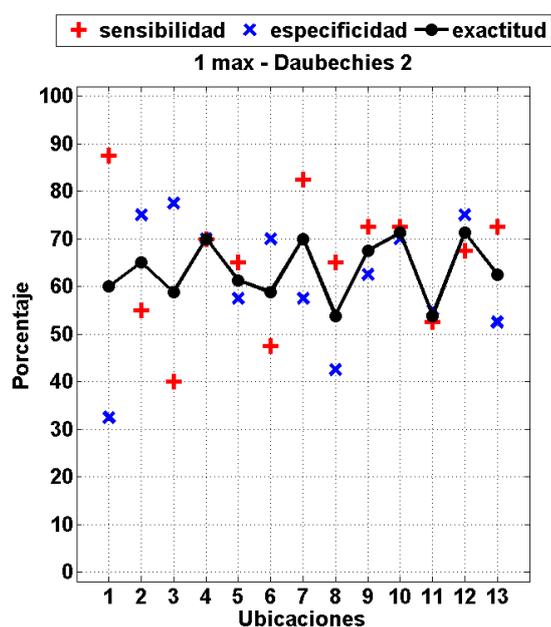
Figura 5.6: Gráfica de las predicciones hechas por un modelo. Éste fue creado utilizando la wavelet Daubechies 2, con 5 máximos y en la ubicación 7. El eje horizontal indica a los voluntarios de prueba mientras que el vertical corresponde a sus predicciones. Las predicciones de los 40 voluntarios con TDAH y los 40 voluntarios control están contenidas en esta gráfica. Los voluntarios con TDAH fueron identificados con círculos rojos y los voluntarios control con círculos azules. Tres líneas horizontales de referencia fueron dibujadas: una roja en 100 indicando la predicción ideal para los voluntarios con TDAH, una azul en 0 para la predicción ideal de los control, y una negra en el valor medio igual a 50. Los valores de sensibilidad (sens), especificidad (espec) y exactitud (exac) del modelo se muestran a la derecha de la gráfica.



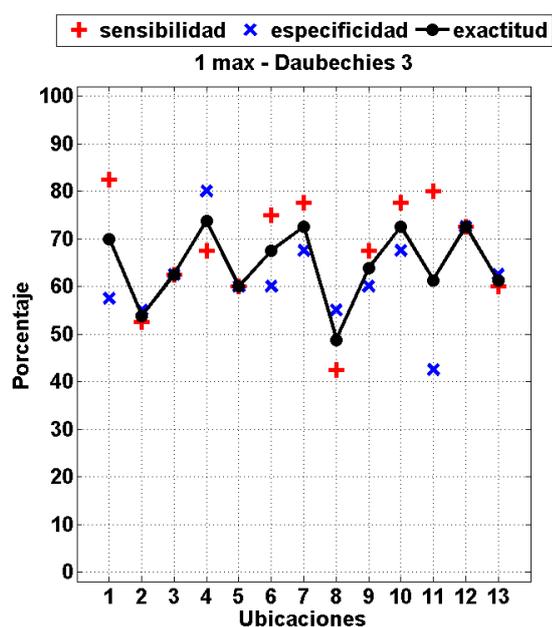
(a)



(b)

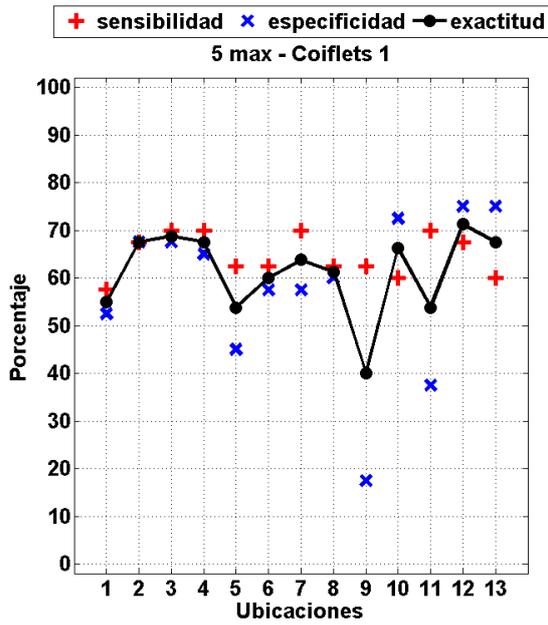


(c)

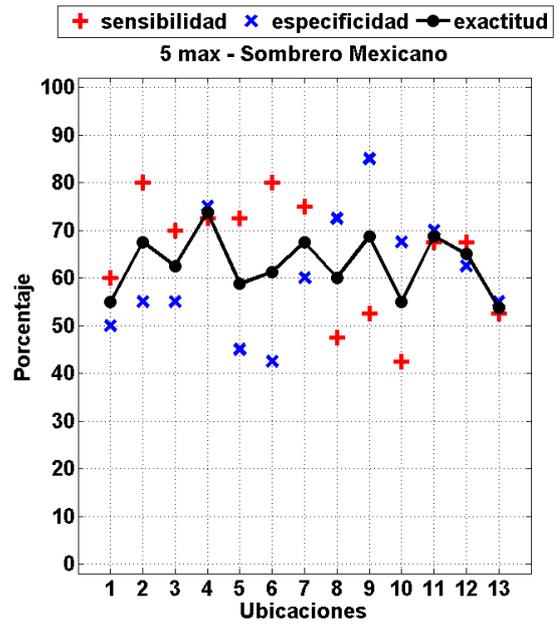


(d)

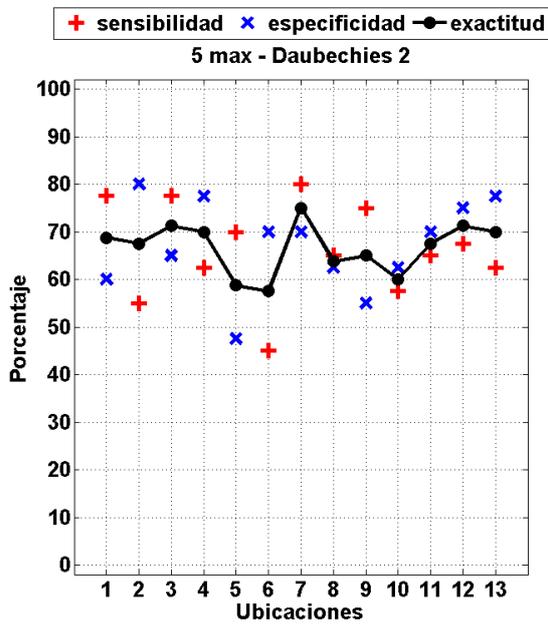
Figura 5.7: Gráficas de resultados. En cada una el eje horizontal corresponde a las ubicaciones (1 a 13), mientras que el eje vertical señala el porcentaje obtenido de sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) de los modelos, ocupando las wavelets Coiflets 1 (a), Sombrero Mexicano (b), Daubechies 2 (c) y Daubechies (3), todas usando 1 máximo.



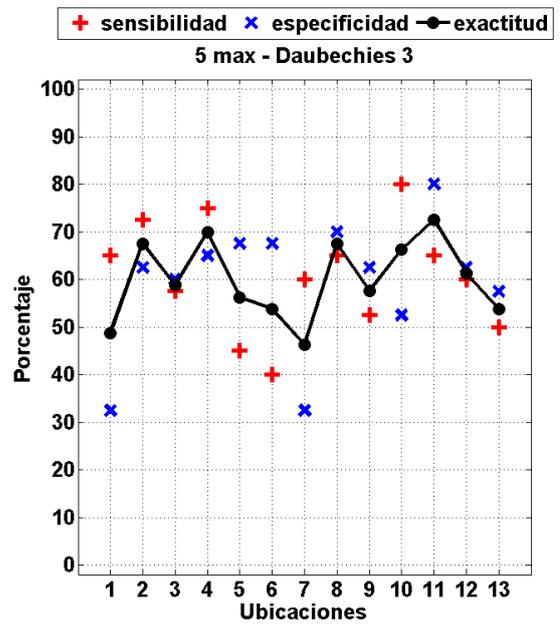
(a)



(b)

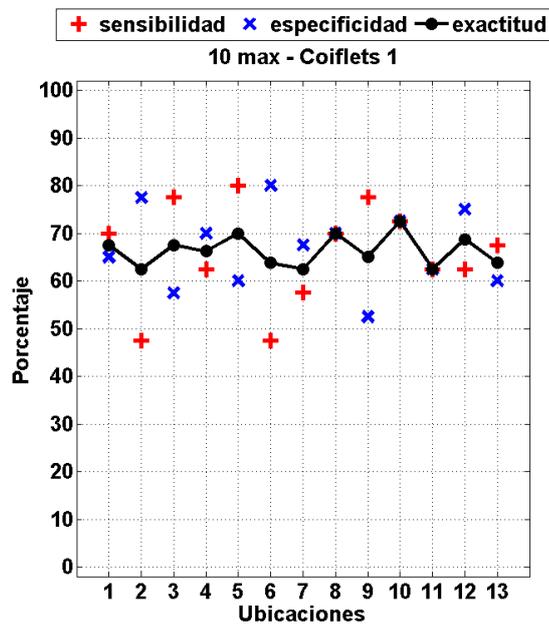


(c)

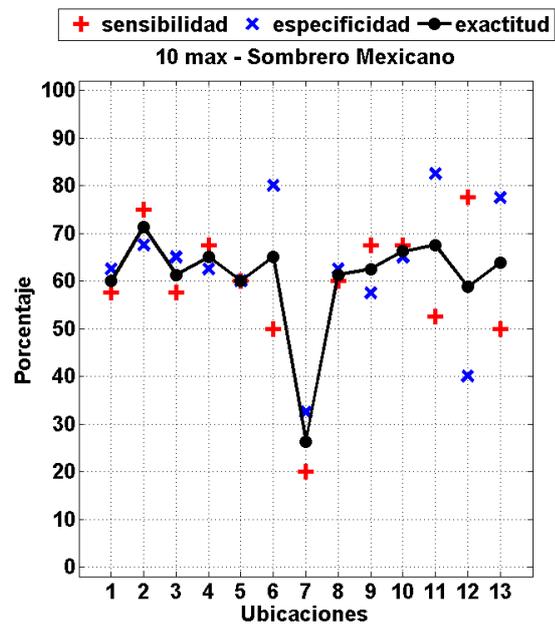


(d)

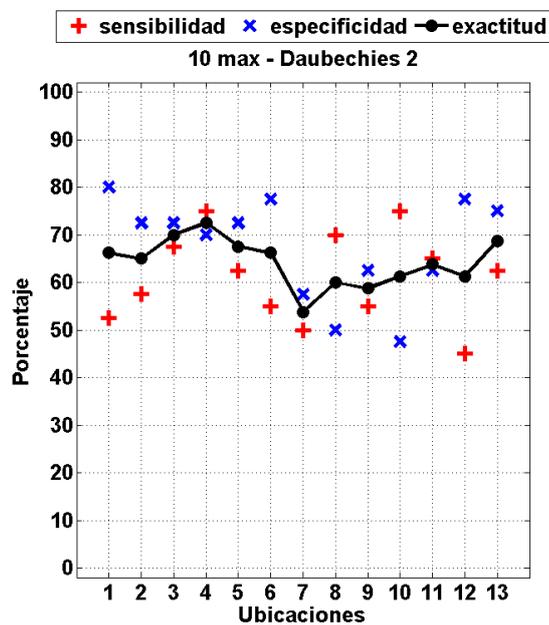
Figura 5.8: Gráficas de resultados. En cada una el eje horizontal corresponde a las ubicaciones (1 a 13), mientras que el eje vertical señala el porcentaje obtenido de sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) de los modelos, ocupando las wavelets Coiflets 1 (a), Sombrero Mexicano (b), Daubechies 2 (c) y Daubechies (3), todas usando 5 máximos.



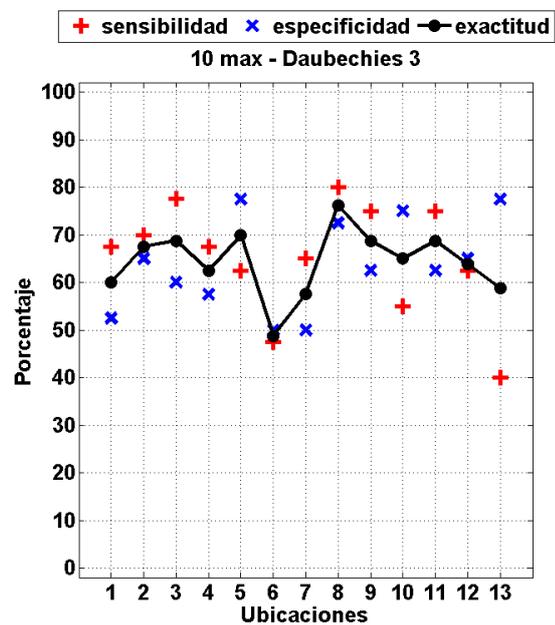
(a)



(b)

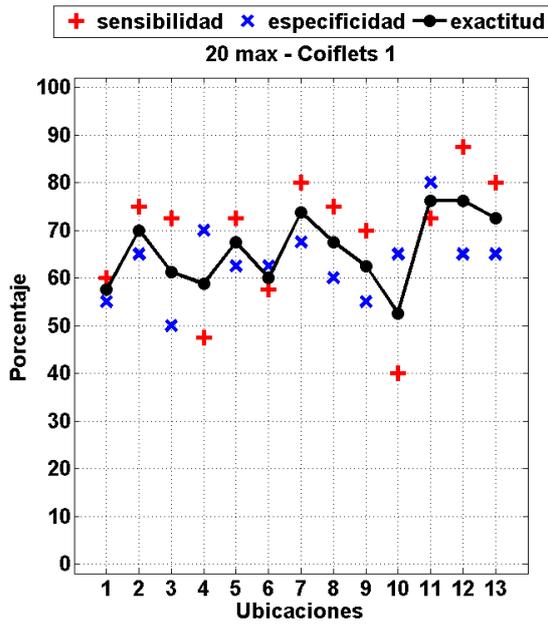


(c)

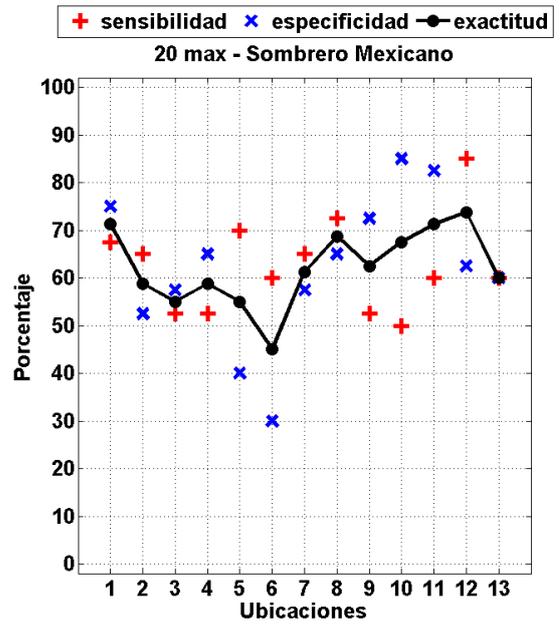


(d)

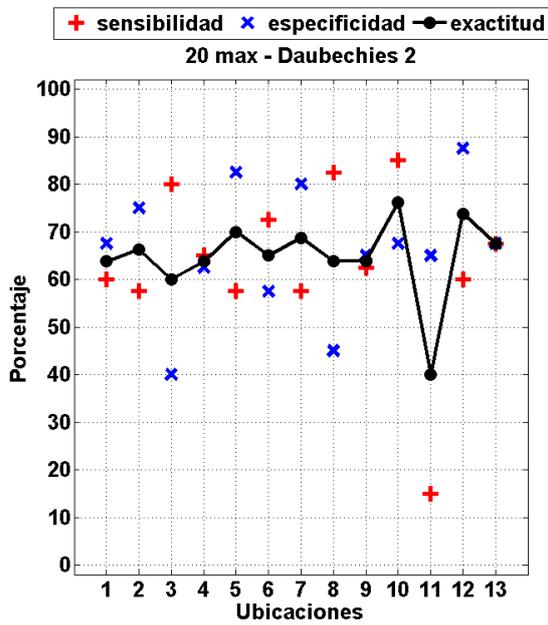
Figura 5.9: Gráficas de resultados. En cada una el eje horizontal corresponde a las ubicaciones (1 a 13), mientras que el eje vertical señala el porcentaje obtenido de sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) de los modelos, ocupando las wavelets Coiflets 1 (a), Sombrero Mexicano (b), Daubechies 2 (c) y Daubechies (3), todas usando 10 máximos.



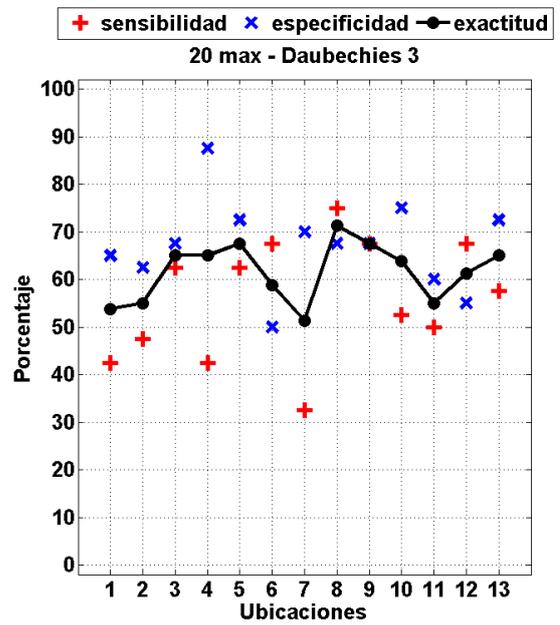
(a)



(b)

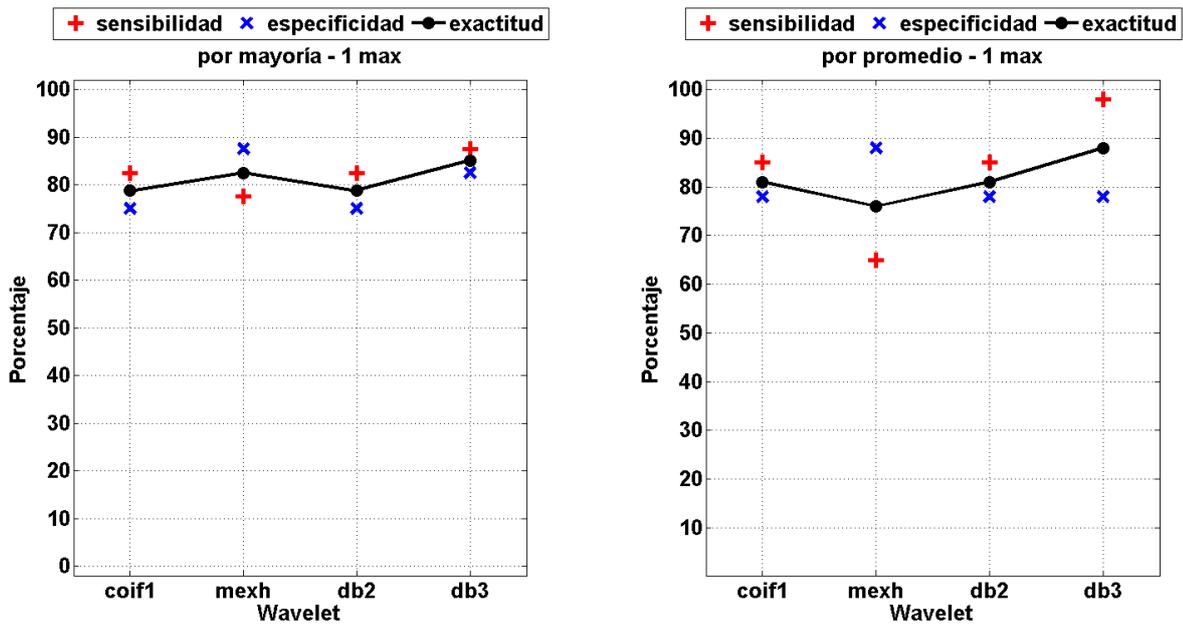


(c)



(d)

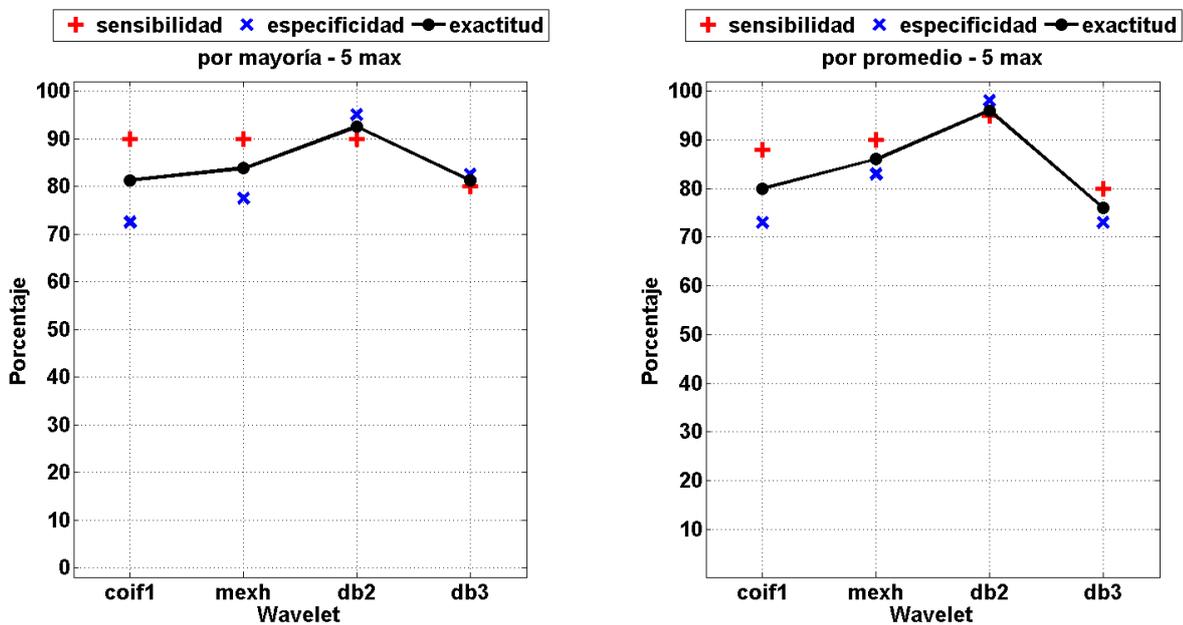
Figura 5.10: Gráficas de resultados. En cada una el eje horizontal corresponde a las ubicaciones (1 a 13), mientras que el eje vertical señala el porcentaje obtenido de sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) de los modelos, ocupando las wavelets Coiflets 1 (a), Sombrero Mexicano (b), Daubechies 2 (c) y Daubechies (3), todas usando 20 máximos.



(a)

(b)

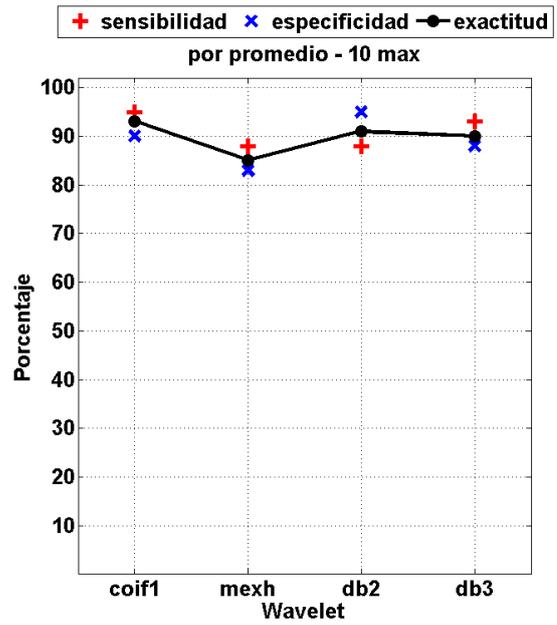
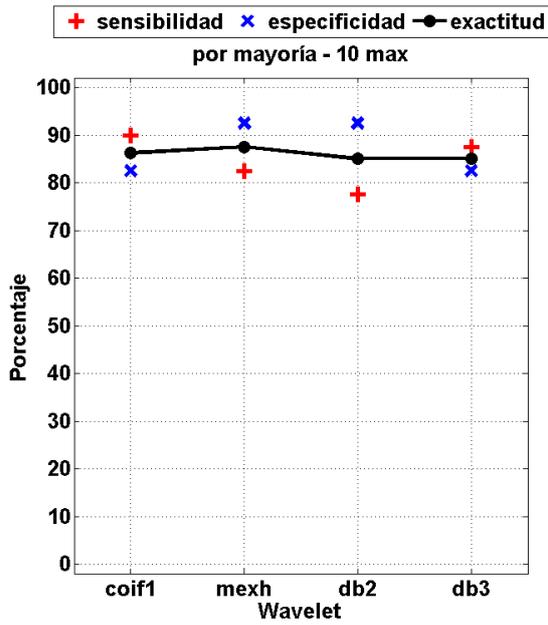
Figura 5.11: Gráficas de los resultados obtenidos tras combinar los 13 modelos correspondientes a las 13 ubicaciones. El eje horizontal indica la wavelet usada en los respectivos 13 modelos (Coiflets 1 (coif1), Sombrero Mexicano (mexh), Daubechies 2 (db2) y Daubechies 3 (db3)) empleando 1 máximo; el eje vertical indica el valor del porcentaje de la sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) del modelo combinado. Se muestra los resultados provenientes tanto de las predicciones del modelo mediante el criterio de combinación por mayoría (a) como a través del criterio por promedio (b).



(a)

(b)

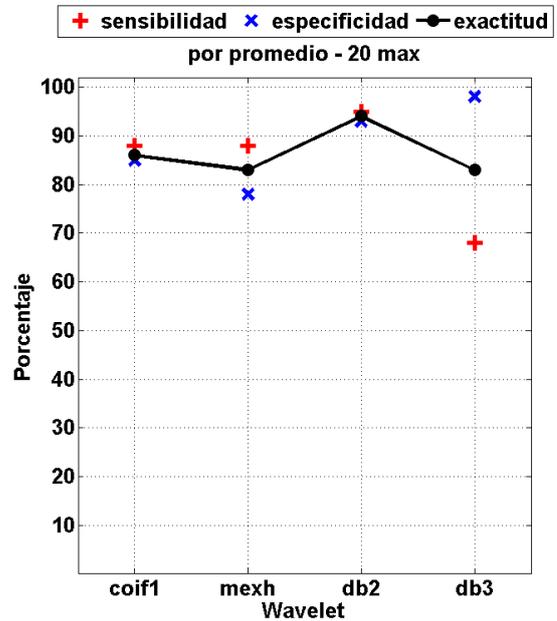
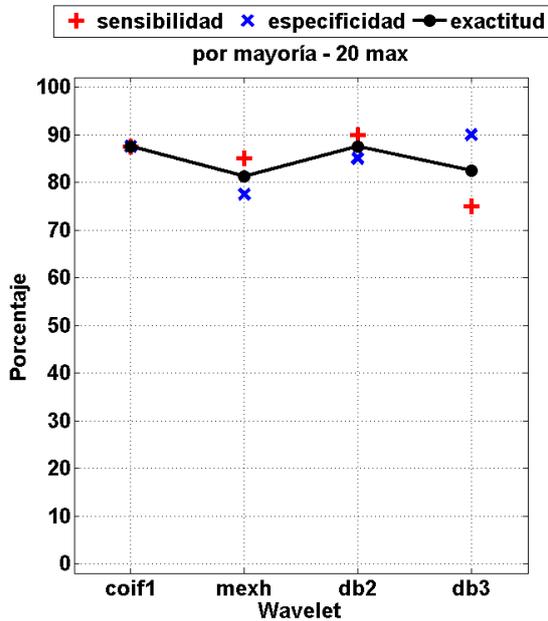
Figura 5.12: Gráficas de los resultados obtenidos tras combinar los 13 modelos correspondientes a las 13 ubicaciones. El eje horizontal indica la wavelet usada en los respectivos 13 modelos (Coiflets 1 (coif1), Sombrero Mexicano (mexh), Daubechies 2 (db2) y Daubechies 3 (db3)) empleando 5 máximos; el eje vertical indica el valor del porcentaje de la sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) del modelo combinado. Se muestra los resultados provenientes tanto de las predicciones del modelo mediante el criterio de combinación por mayoría (a) como a través del criterio por promedio (b).



(a)

(b)

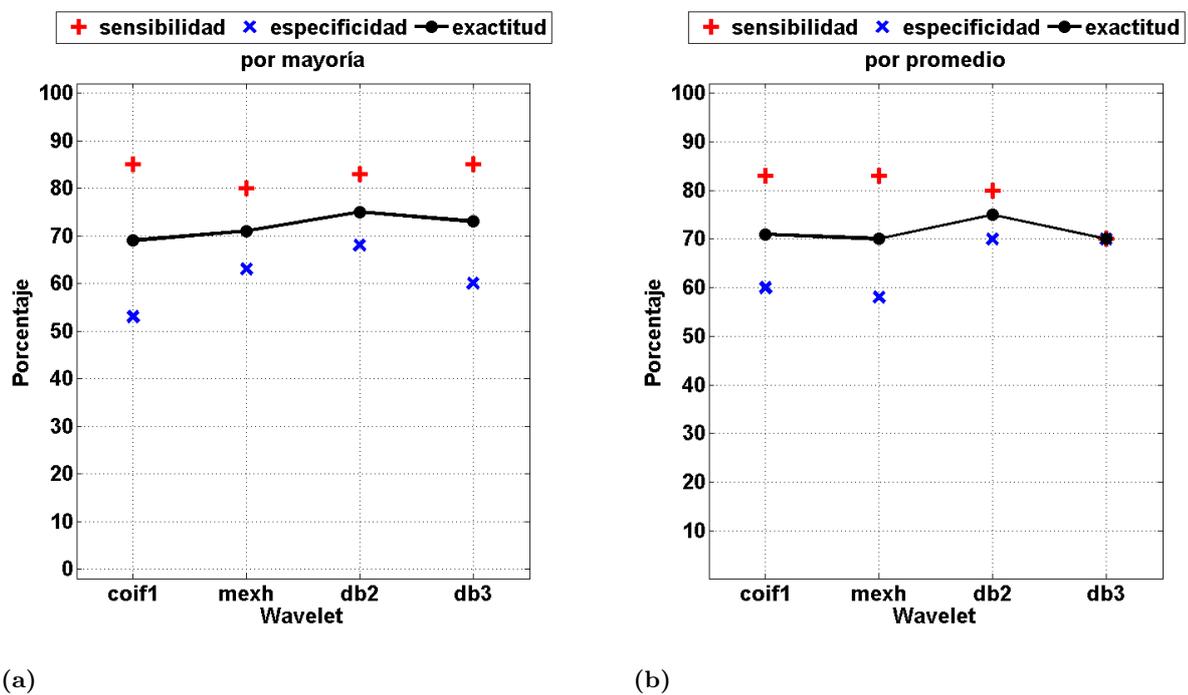
Figura 5.13: Gráficas de los resultados obtenidos tras combinar los 13 modelos correspondientes a las 13 ubicaciones. El eje horizontal indica la wavelet usada en los respectivos 13 modelos (Coiflets 1 (coif1), Sombrero Mexicano (mexh), Daubechies 2 (db2) y Daubechies 3 (db3)) empleando 10 máximos; el eje vertical indica el valor del porcentaje de la sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) del modelo combinado. Se muestra los resultados provenientes tanto de las predicciones del modelo mediante el criterio de combinación por mayoría (a) como a través del criterio por promedio (b).



(a)

(b)

Figura 5.14: Gráficas de los resultados obtenidos tras combinar los 13 modelos correspondientes a las 13 ubicaciones. El eje horizontal indica la wavelet usada en los respectivos 13 modelos (Coiflets 1 (coif1), Sombrero Mexicano (mexh), Daubechies 2 (db2) y Daubechies 3 (db3)) empleando 20 máximos; el eje vertical indica el valor del porcentaje de la sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) del modelo combinado. Se muestra los resultados provenientes tanto de las predicciones del modelo mediante el criterio de combinación por mayoría (a) como a través del criterio por promedio (b).



(a) (b)
Figura 5.15: Gráficas de los resultados obtenidos tras combinar los 13 modelos correspondientes a las 13 escalas sin reordenar. El eje horizontal indica la wavelet usada en los respectivos 39 modelos (Coiflets 1 (coif1), Sombrero Mexicano (mexh), Daubechies 2 (db2) y Daubechies 3 (db3)); el eje vertical indica el valor del porcentaje de la sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) del modelo combinado. Se muestra los resultados provenientes tanto de las predicciones del modelo mediante el criterio de combinación por mayoría (a) como a través del criterio por promedio (b).

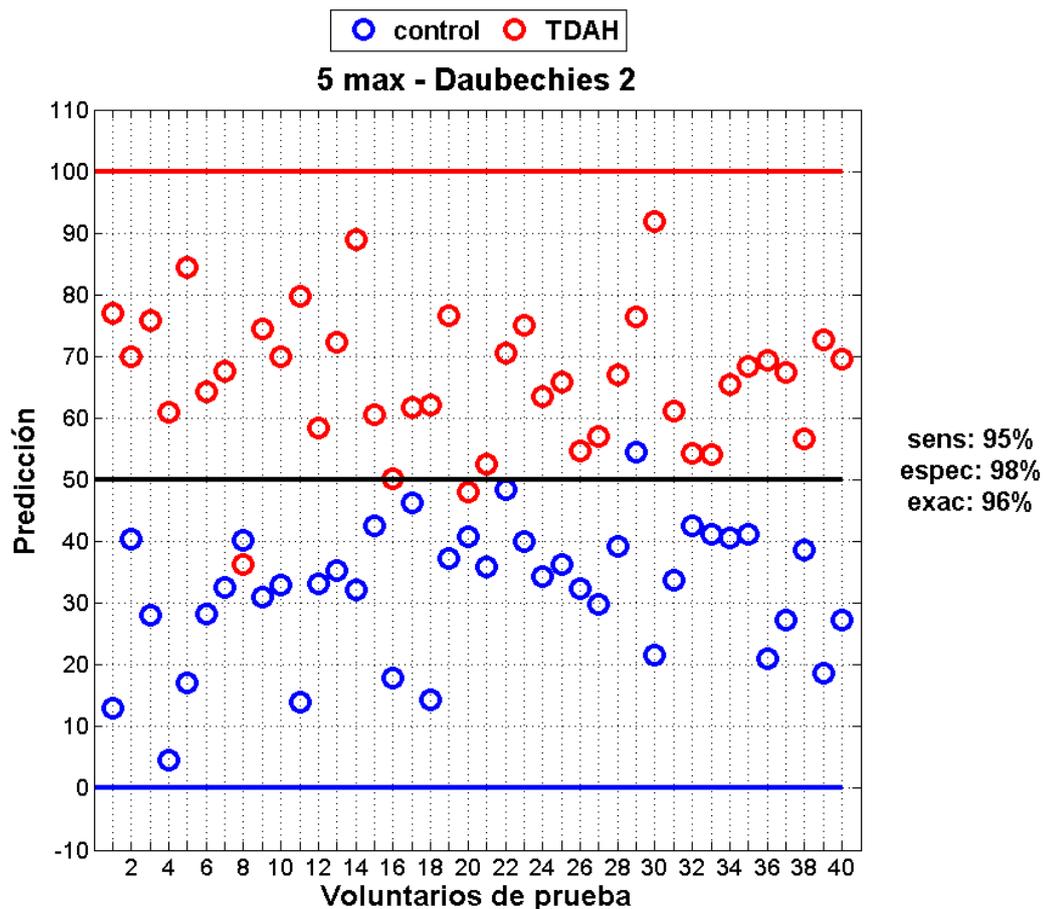


Figura 5.16: Gráfica de las predicciones hechas por un modelo el cual combinó 13 modelos individuales. Estos fueron los 13 modelos de las 13 ubicaciones empleando la wavelet Daubechies 2 y con 5 máximos. El eje horizontal indica a los voluntarios de prueba mientras que el vertical corresponde a sus predicciones. Las predicciones de los 40 voluntarios con TDAH y los 40 voluntarios control están contenidas en esta gráfica. Para este modelo se utilizó el criterio de combinación por promedio para realizar las predicciones. Los voluntarios con TDAH fueron identificados con círculos rojos y los voluntarios control con círculos azules. Tres líneas horizontales de referencia fueron dibujadas: una roja en 100 indicando la predicción ideal para los voluntarios con TDAH, una azul en 0 para la predicción ideal de los control, y una negra en el valor medio igual a 50. Los valores de sensibilidad (sens), especificidad (espec) y exactitud (exac) del modelo se muestran a la derecha de la gráfica.

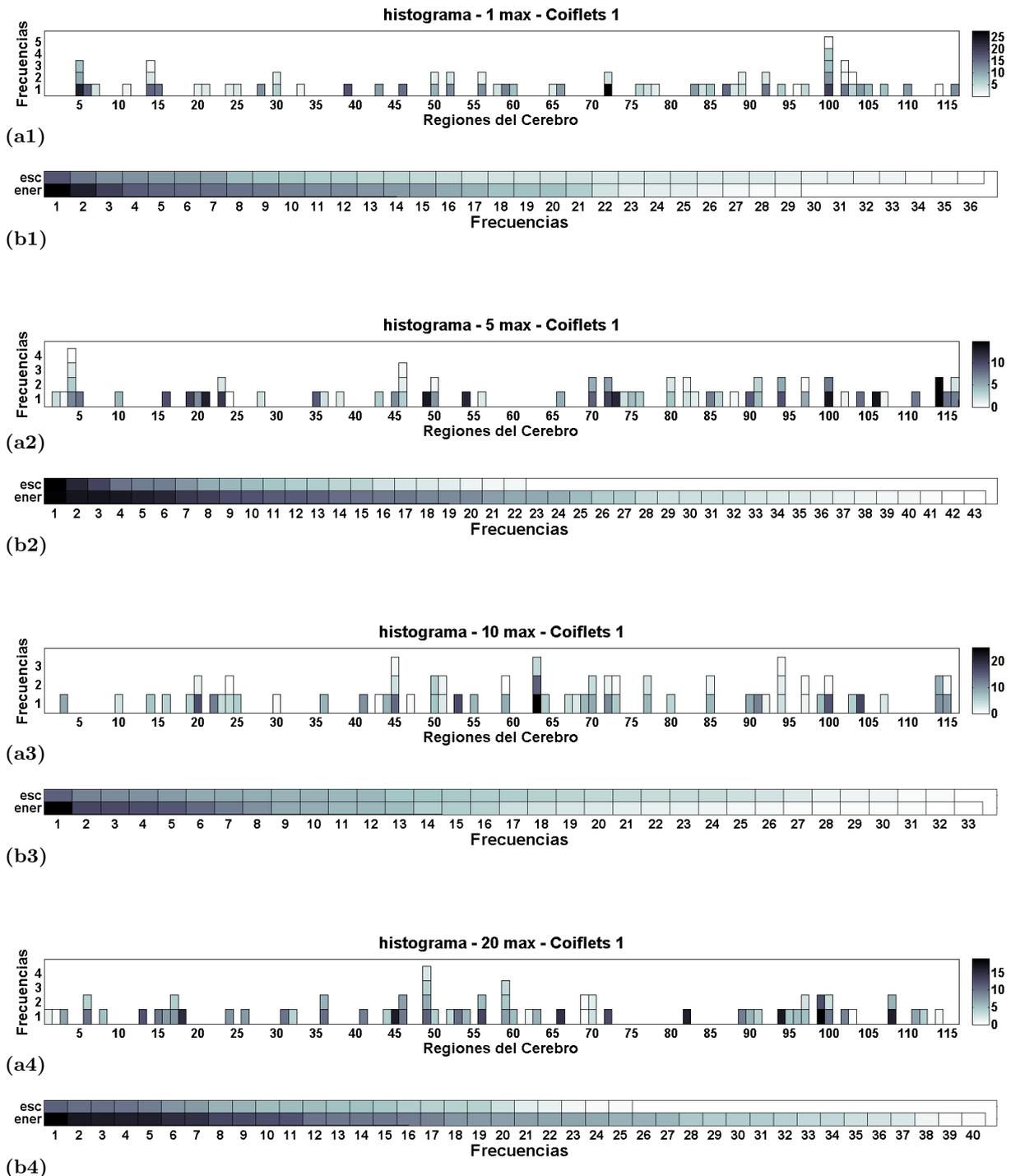


Figura 5.17: Histogramas de las variables X_i utilizadas en los modelos que combinaron 13 modelos individuales. Todos los histogramas fueron obtenidos de los modelos creados usando la wavelet Coiflets 1. Los incisos numerados desde 1 a 4 corresponden al número de máximos usados: 1, 5, 10 y 20 respectivamente. Los incisos (a1), (a2), (a3) y (a4) son los histogramas de las regiones del cerebro (desde 1 a 116 en el eje horizontal) asociadas a las variables X_i ; los incisos (b1), (b2), (b3) y (b4) son los histogramas de las respectivas cantidades, ya sean escalas (esc) o energías normalizadas de las escalas (ener) (en el eje vertical). Además, a través de una escala de colores colocada a la derecha, se indicó el valor absoluto de los coeficientes β_j asociados a las variables X_i . Se ordenaron los bloques de las columnas de los histogramas en orden descendente desde abajo hacia arriba según el valor del coeficiente. Cada histograma contiene 65 variables X_i o bloques, provenientes de los 13 modelos combinados y de las 5 variables usadas en cada uno.

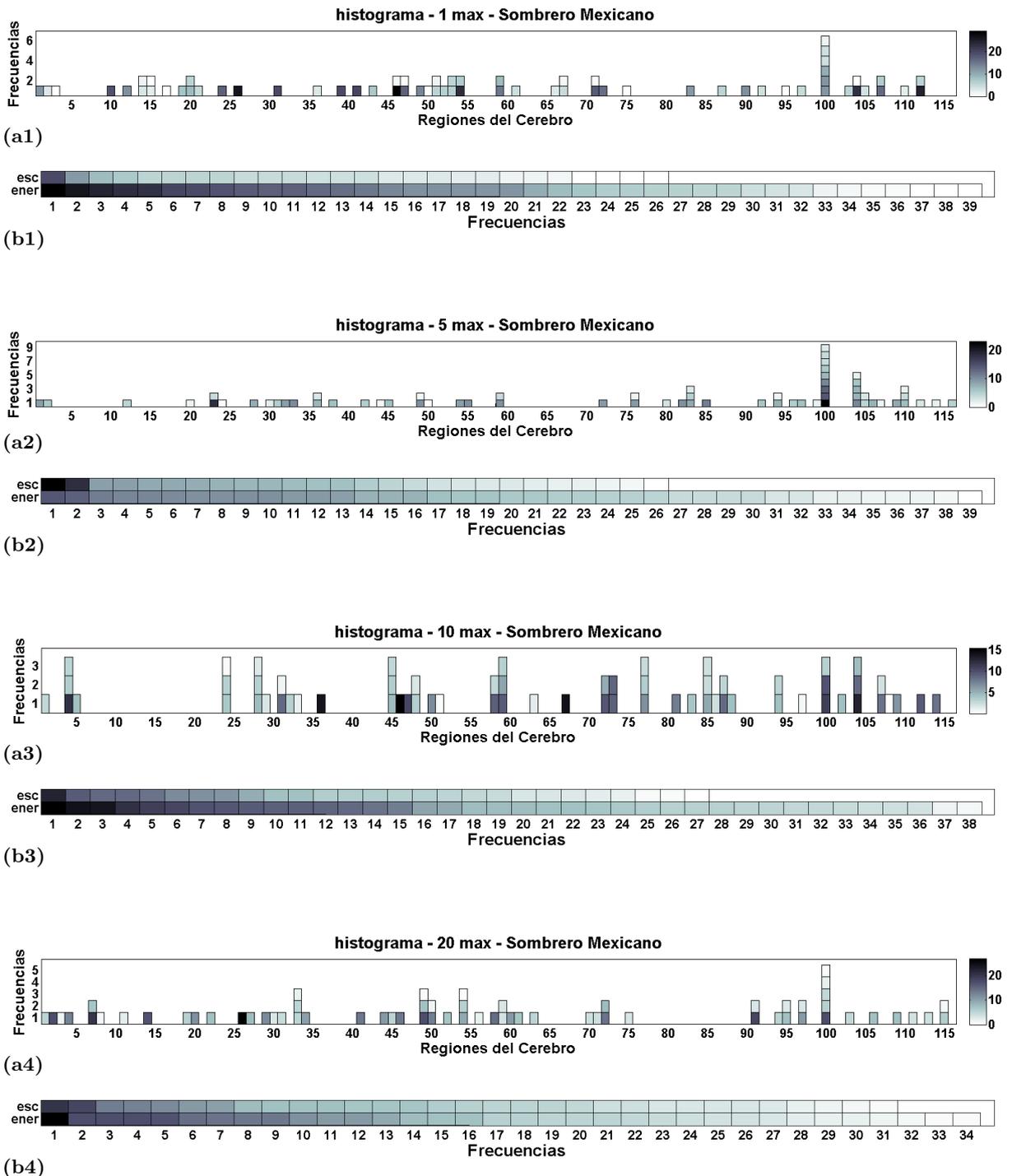


Figura 5.18: Histogramas de las variables X_i utilizadas en los modelos que combinaron 13 modelos individuales. Todos los histogramas fueron obtenidos de los modelos creados usando la wavelet Sombrero Mexicano. Los incisos numerados desde 1 a 4 corresponden al número de máximos usados: 1, 5, 10 y 20 respectivamente. Los incisos (a1), (a2), (a3) y (a4) son los histogramas de las regiones del cerebro (desde 1 a 116 en el eje horizontal) asociadas a las variables X_i ; los incisos (b1), (b2), (b3) y (b4) son los histogramas de las respectivas cantidades, ya sean escalas (esc) o energías normalizadas de las escalas (ener) (en el eje vertical). Además, a través de una escala de colores colocada a la derecha, se indicó el valor absoluto de los coeficientes β_j asociados a las variables X_i . Se ordenaron los bloques de las columnas de los histogramas en orden descendente desde abajo hacia arriba según el valor del coeficiente. Cada histograma contiene 65 variables X_i o bloques, provenientes de los 13 modelos combinados y de las 5 variables usadas en cada uno.

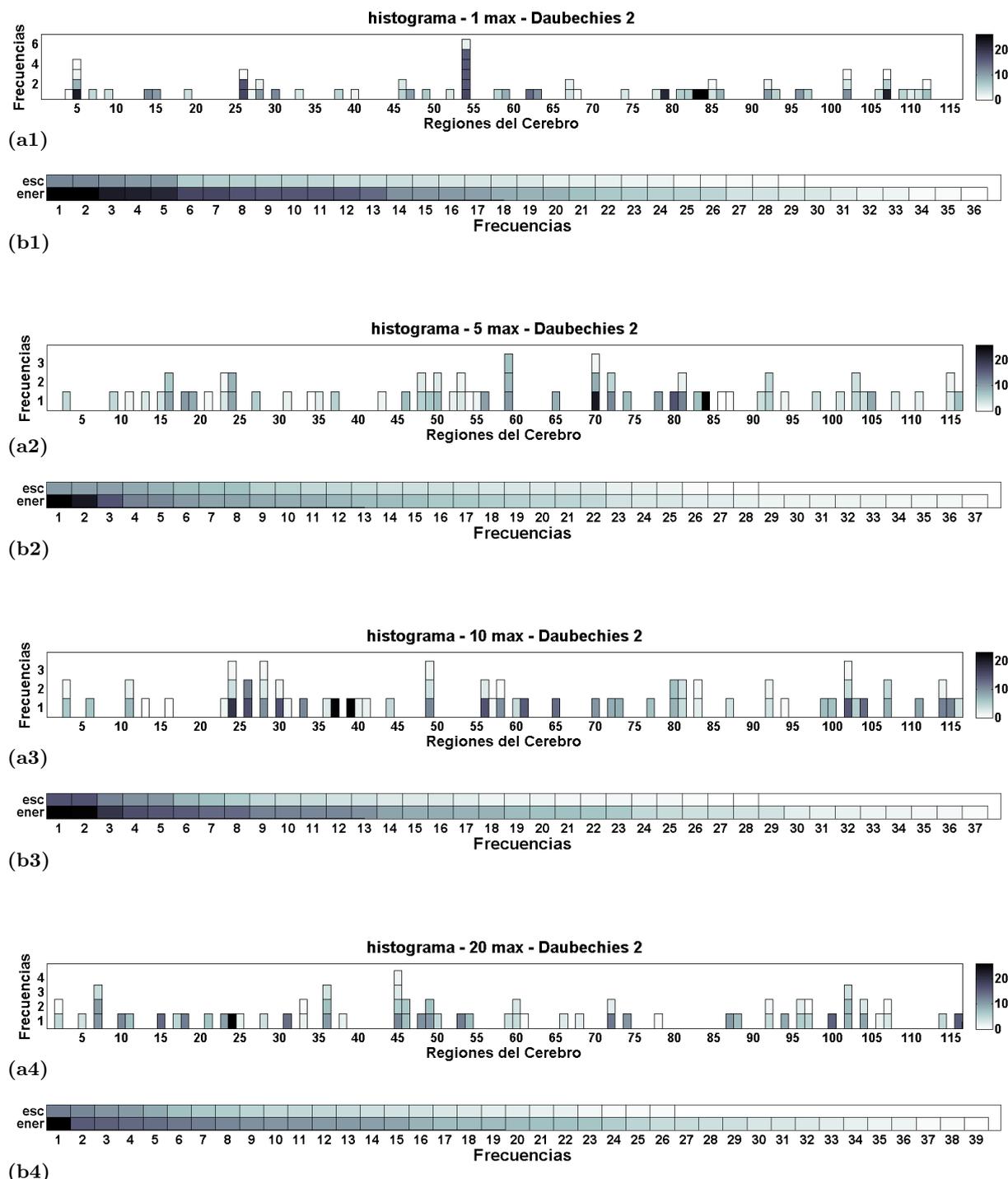


Figura 5.19: Histogramas de las variables X_i utilizadas en los modelos que combinaron 13 modelos individuales. Todos los histogramas fueron obtenidos de los modelos creados usando la wavelet Daubechies 2. Los incisos numerados desde 1 a 4 corresponden al número de máximos usados: 1, 5, 10 y 20 respectivamente. Los incisos (a1), (a2), (a3) y (a4) son los histogramas de las regiones del cerebro (desde 1 a 116 en el eje horizontal) asociadas a las variables X_i ; los incisos (b1), (b2), (b3) y (b4) son los histogramas de las respectivas cantidades, ya sean escalas (esc) o energías normalizadas de las escalas (ener) (en el eje vertical). Además, a través de una escala de colores colocada a la derecha, se indicó el valor absoluto de los coeficientes β_j asociados a las variables X_i . Se ordenaron los bloques de las columnas de los histogramas en orden descendente desde abajo hacia arriba según el valor del coeficiente. Cada histograma contiene 65 variables X_i o bloques, provenientes de los 13 modelos combinados y de las 5 variables usadas en cada uno.

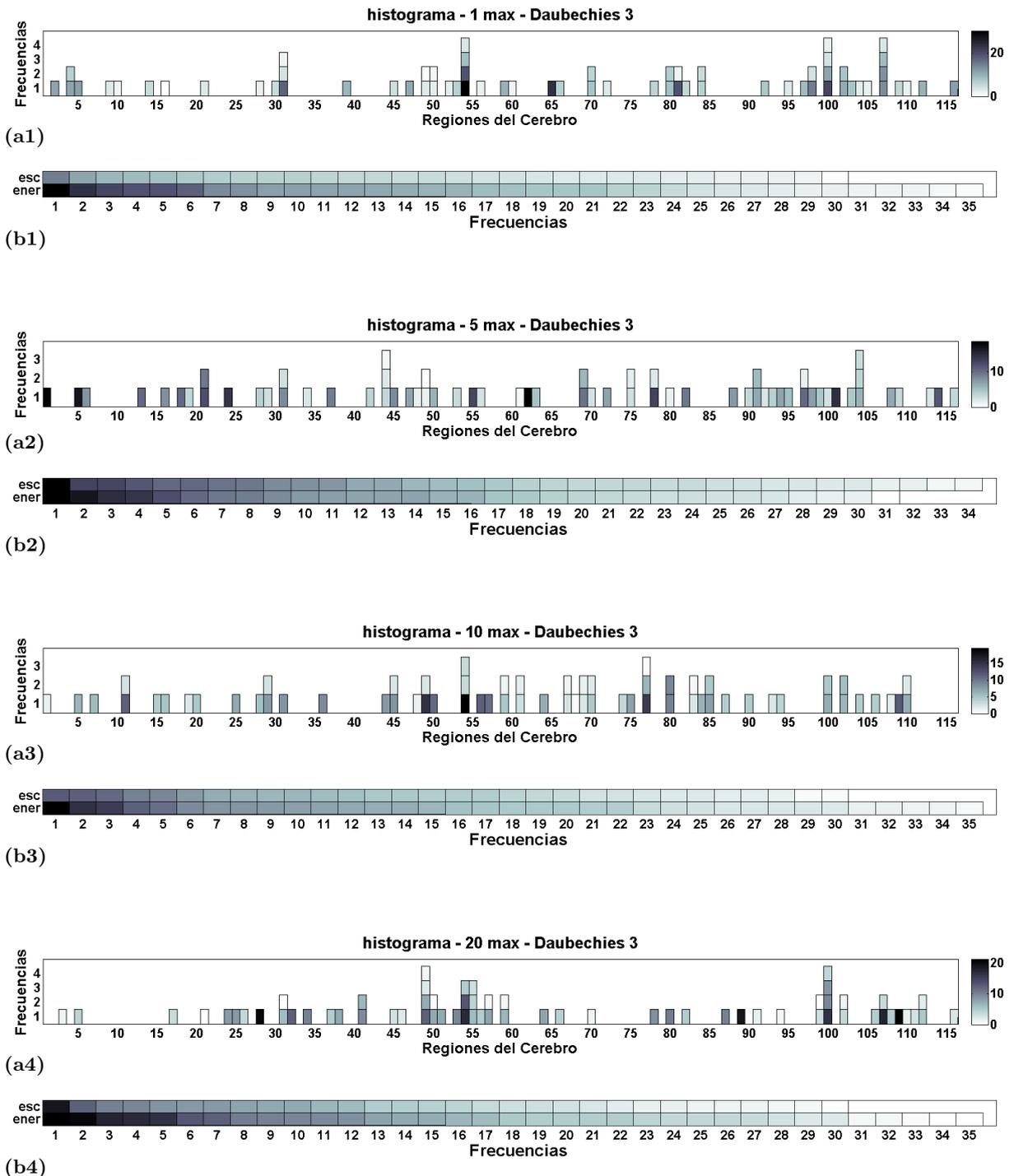
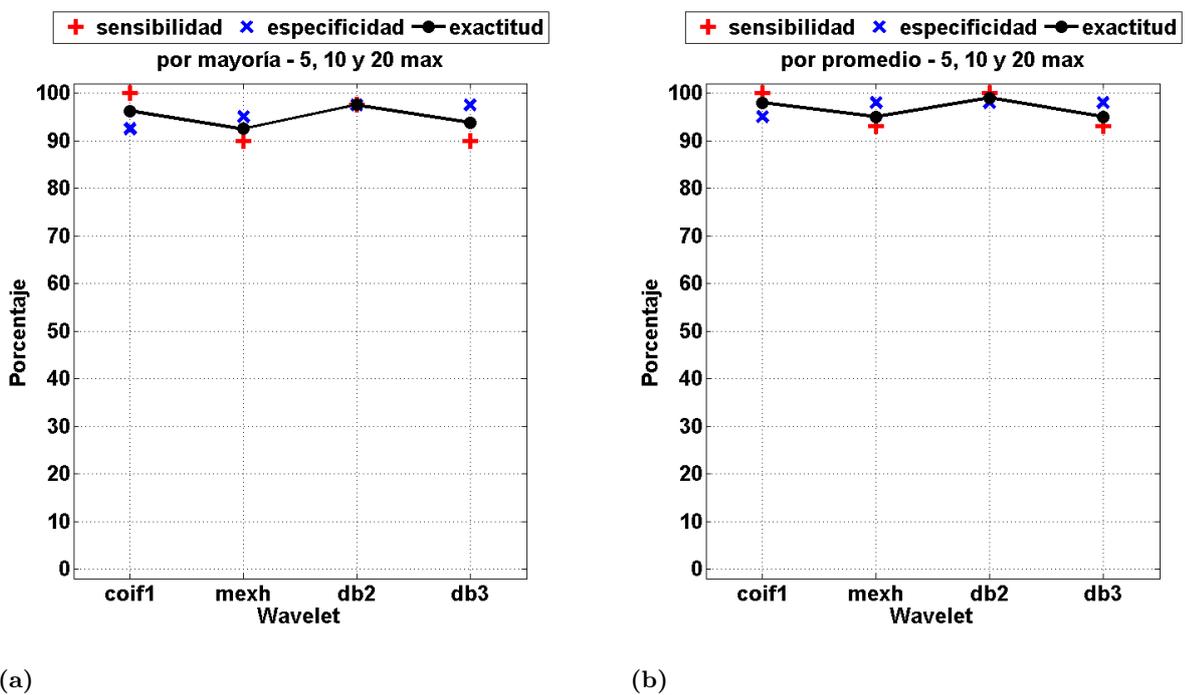


Figura 5.20: Histogramas de las variables X_i utilizadas en los modelos que combinaron 13 modelos individuales. Todos los histogramas fueron obtenidos de los modelos creados usando la wavelet Daubechies 3. Los incisos numerados desde 1 a 4 corresponden al número de máximos usados: 1, 5, 10 y 20 respectivamente. Los incisos (a1), (a2), (a3) y (a4) son los histogramas de las regiones del cerebro (desde 1 a 116 en el eje horizontal) asociadas a las variables X_i ; los incisos (b1), (b2), (b3) y (b4) son los histogramas de las respectivas cantidades, ya sean escalas (esc) o energías normalizadas de las escalas (ener) (en el eje vertical). Además, a través de una escala de colores colocada a la derecha, se indicó el valor absoluto de los coeficientes β_j asociados a las variables X_i . Se ordenaron los bloques de las columnas de los histogramas en orden descendente desde abajo hacia arriba según el valor del coeficiente. Cada histograma contiene 65 variables X_i o bloques, provenientes de los 13 modelos combinados y de las 5 variables usadas en cada uno.



(a) (b)
Figura 5.21: Gráficas de los resultados obtenidos tras combinar los 39 modelos correspondientes a las 13 ubicaciones usando 5, 10 y 20 máximos. El eje horizontal indica la wavelet usada en los respectivos 39 modelos (Coiflets 1 (coif1), Sombrero Mexicano (mexh), Daubechies 2 (db2) y Daubechies 3 (db3)); el eje vertical indica el valor del porcentaje de la sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) del modelo combinado. Se muestra los resultados provenientes tanto de las predicciones del modelo mediante el criterio de combinación por mayoría (a) como a través del criterio por promedio (b).

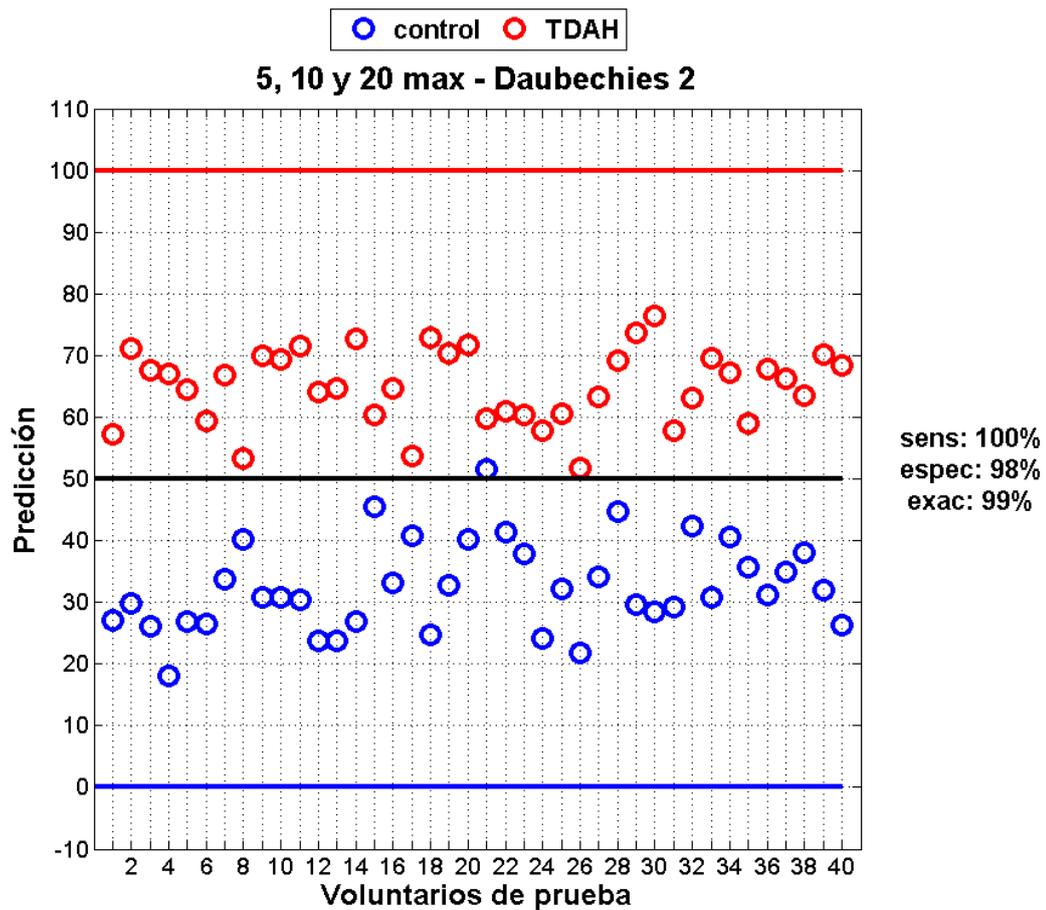


Figura 5.22: Gráfica de las predicciones hechas por un modelo el cual combinó 39 modelos individuales. Estos fueron los 39 modelos que resultaron al usar la wavelet Daubechies 2 con 5, 10 y 20 máximos, siendo 13 modelos para cada una de estas tres últimas cantidades. El eje horizontal indica a los voluntarios de prueba mientras que la vertical corresponde a sus predicciones. Las predicciones de los 40 voluntarios con TDAH y los 40 voluntarios control están contenidas en esta gráfica. Para este modelo se utilizó el criterio de combinación por promedio para realizar las predicciones. Los voluntarios con TDAH fueron identificados con círculos rojos y los voluntarios control con círculos azules. Tres líneas horizontales de referencia fueron dibujadas: una roja en 100 indicando la predicción ideal para los voluntarios con TDAH, una azul en 0 para la predicción ideal de los control, y una negra en el valor medio igual a 50. Los valores de sensibilidad (sens), especificidad (espec) y exactitud (exac) del modelo se muestran a la derecha de la gráfica.

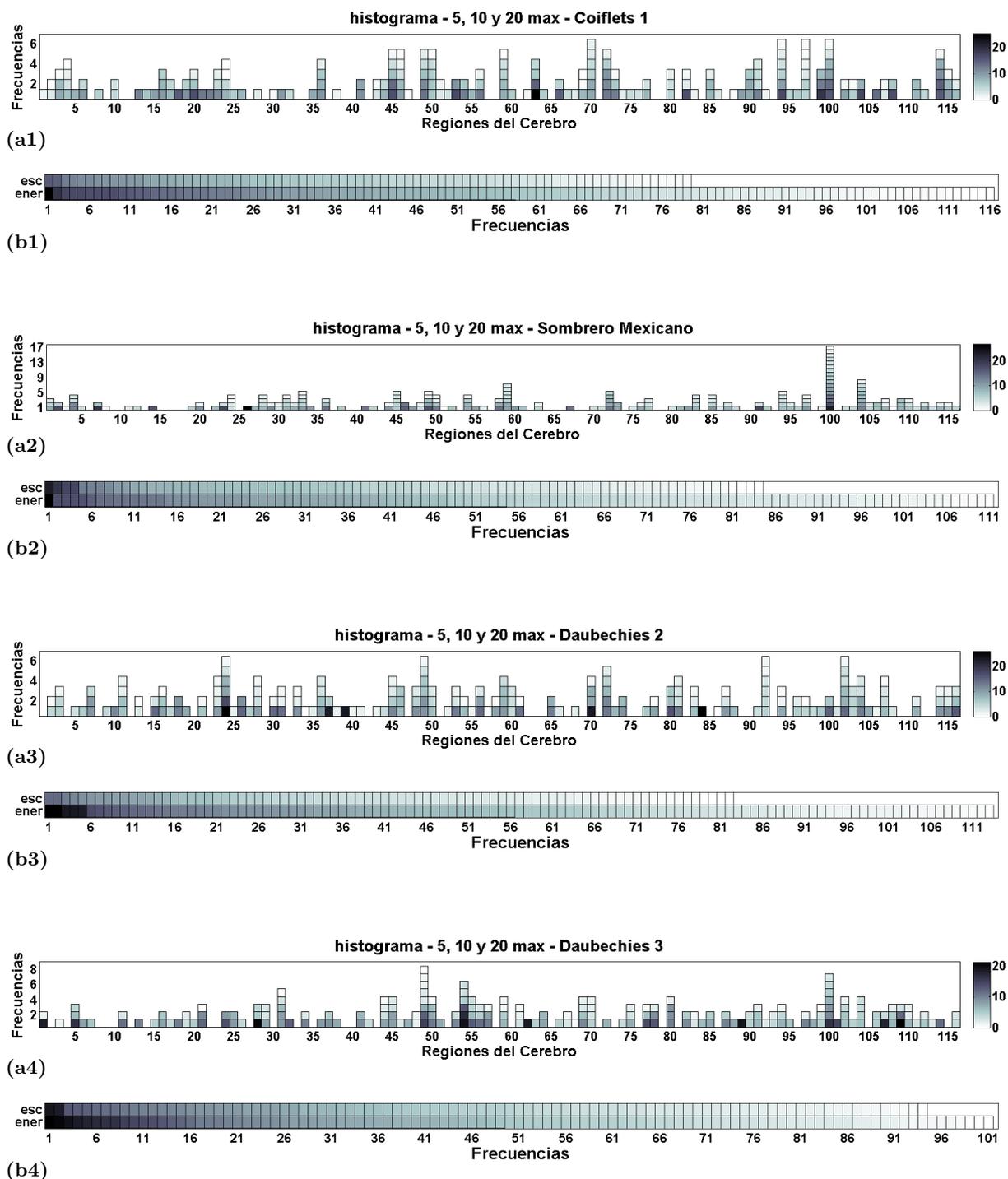


Figura 5.23: Histogramas de las variables X_i utilizadas en los modelos que combinaron 39 modelos individuales. De los modelos combinados, 13 se obtuvieron para cada una de las cantidades de máximos iguales a 5, 10 y 20. Los incisos numerados desde 1 a 4 corresponden a la wavelets utilizadas Coiflets 1, Sombrero Meixcano, Daubechies y Daubechies 3 respectivamente. Los incisos (a1), (a2), (a3) y (a4) son los histogramas de las regiones del cerebro (desde 1 a 116 en el eje horizontal) asociadas a las variables X_i ; los incisos (b1), (b2), (b3) y (b4) son los histogramas de las respectivas cantidades, ya sean escalas (esc) o energías normalizadas de las escalas (ener) (en el eje vertical). Además, a través de una escala de colores colocada a la derecha, se indicó el valor absoluto de los coeficientes β_j asociados a las variables X_i . Se ordenaron los bloques de las columnas de los histogramas en orden descendente desde abajo hacia arriba según el valor del coeficiente. Cada histograma contiene 195 variables X_i o bloques, provenientes de los 39 modelos combinados y de las 5 variables usadas en cada uno.

Segunda parte

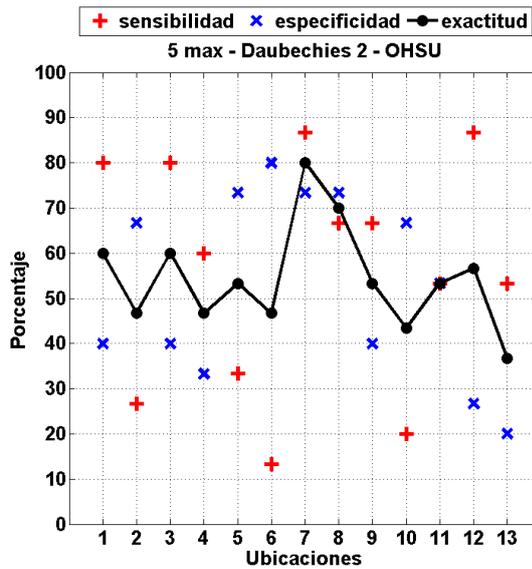
En esta segunda parte, más corta que la primera, se muestran los resultados del estudio de los 50 voluntarios pertenecientes a la OHSU y al KKI, siendo 25 con TDAH y 25 control, utilizando las diferencias muestrales entre 36 voluntarios con TDAH y 28 control provenientes del NYU.

Predicciones

La Fig. 5.24 engloba los resultados de esta parte del trabajo. Como se mencionó antes, los modelos fueron creados a partir de 4 voluntarios con TDAH y 4 voluntarios control pertenecientes a la OHSU, y se eligieron para cada modelo solo dos variables X_i . Éstas fueron obtenidas a partir de las pruebas estadísticas aplicadas a los datos de los voluntarios provenientes del NYU. Se utilizó la wavelet Daubechies 2 y la cantidad de 5 máximos para la creación de los 13 modelos correspondientes a las 13 ubicaciones. En la Fig. 5.24, los incisos numerados con (1), (2) y (3) corresponden a los resultados tras aplicar los modelos al resto de voluntarios de la OHSU, siendo 15 con TDAH y 15 control; a los voluntarios del KKI, teniendo 6 de cada grupo de estudio; y al total de estos dos subconjuntos, teniendo 21 con TDAH y 21 control, respectivamente. Los incisos (a) corresponden a las gráficas con los resultados de sensibilidad, especificidad y exactitud de las 13 ubicaciones para cada caso. Por otra parte, los incisos (b) son tablas que muestran también estos resultados pero indicando en la primer fila los respectivos valores de la ubicación 7, en la segunda de la ubicación 8 y en la tercera fila aquéllos que resultaron del modelo que combinó los 13 modelos individuales mediante el criterio de combinación por promedio.

Histogramas

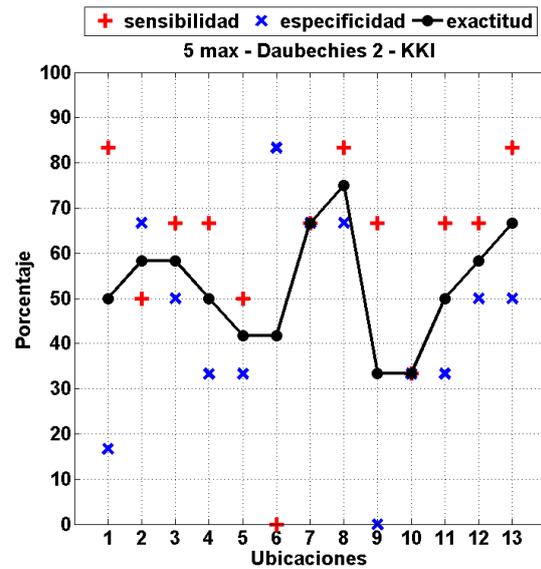
Ya que únicamente se ocupó una wavelet y una cantidad de máximos, solo se graficaron dos histogramas. En la Fig. 5.25 y en el inciso (a), se muestra el histograma de las variables X_i utilizadas en el modelo combinado, indicando las regiones del cerebro y su frecuencia; además, se indican los valores absolutos de los coeficientes β_j asociados a las variables mediante una escala de colores. En el inciso (b) de la misma figura, es un histograma de las cantidades, ya sean escalas o energías normalizadas, correspondientes a las variables X_i ; también se indica el valor del respectivo coeficiente β_j mediante una escala de colores. En ambos histogramas se tienen 26 bloques, ya que por cada una de las 13 ubicaciones se utilizaron 2 variables para cada modelo.



(a1)

prueba	ub	sens	espec	exac
OHSU	7	87%	73%	80%
	8	67%	73%	70%
	1 a 13	73%	80%	77%

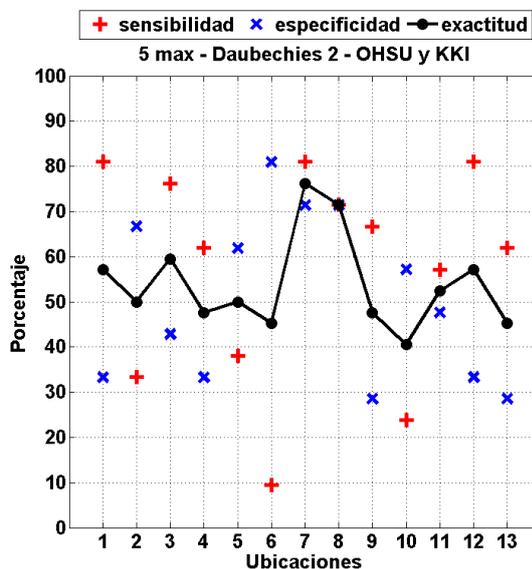
(b1)



(a2)

prueba	ub	sens	espec	exac
KKI	7	67%	67%	67%
	8	83%	67%	75%
	1 a 13	67%	67%	67%

(b2)



(a3)

prueba	ub	sens	espec	exac
OHSU y KKI	7	81%	71%	76%
	8	71%	71%	71%
	1 a 13	71%	76%	74%

(b3)

Figura 5.24: Gráficas y tablas con los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud. Estos resultados corresponden a los modelos creados al usar la wavelet Daubechies 2, la cantidad de 5 máximos y utilizando 4 voluntarios con TDAH y 4 voluntarios control pertenecientes a la OHSU. Los incisos numerados con (1) son los resultados tras aplicar los modelos al resto de voluntarios provenientes de la OHSU, siendo 15 sujetos de cada grupo de estudio; los incisos (2) son los resultados al probarlos con 6 voluntarios de cada grupo pero del KKI; y los incisos (3) son los resultados al juntar los anteriores dos conjuntos de sujetos, teniendo 21 con TDAH y 21 control. Las gráficas (a) muestran los porcentajes (eje vertical) de sensibilidad (cruces rojas), especificidad (equis azules) y exactitud (línea punteada negra) de los modelos de las 13 ubicaciones (eje horizontal). Las tablas (b) también muestran la sensibilidad (sens), especificidad (espec) y exactitud (exac), pero únicamente del modelo de la ubicación 7 (primer fila), de la ubicación 8 (segunda fila) y del modelo combinado de las 13 ubicaciones (tercera fila).

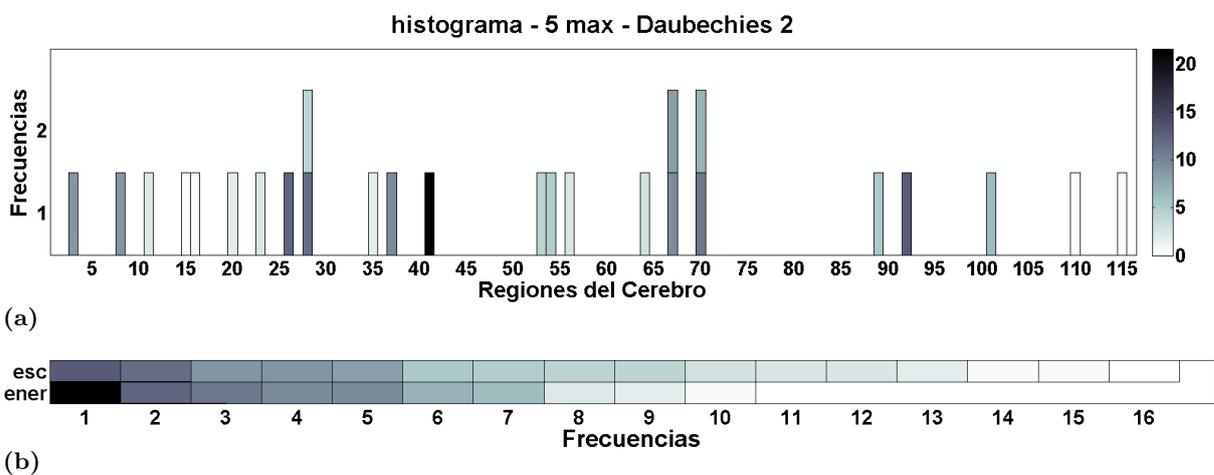


Figura 5.25: Histogramas de las variables X_i utilizadas en el modelo que combinó 13 modelos individuales. Este histograma fue obtenido de los modelos creados usando la wavelet Daubechies 2 y con la cantidad de 5 máximos. El inciso (a) es el histograma de las regiones del cerebro (desde 1 a 116 en el eje horizontal) asociadas a las variables X_i ; el inciso (b) es el histograma de las respectivas cantidades, ya sean escalas (esc) o energías normalizadas de las escalas (ener) (en el eje vertical). Además, a través de una escala de colores colocada a la derecha, se indicó el valor absoluto de los coeficientes β_j asociados a las variables X_i . Se ordenaron los bloques de las columnas de los histogramas en orden descendente desde abajo hacia arriba según el valor del coeficiente. Cada histograma contiene 26 variables X_i o bloques, provenientes de los 13 modelos combinados y de las 2 variables usadas en cada uno.

Capítulo 6

Discusión

A manera de resumen y previo a la discusión, se presentan los resultados más relevantes obtenidos en la primer parte:

- Al cambiar a los voluntarios con los cuales se crearon los modelos, también cambiaban las predicciones de los voluntarios de prueba.
- Los histogramas de escalas y energías normalizadas mostraron distribuciones similares para los sujetos con TDHA y control. Esto implicó que sus escalogramas fueron semejantes.
- La ubicación 1 estuvo dominada por las frecuencias de 0.009 y 0.08 Hz.
- Entre mayores y más homogéneas sean las muestras a comparar, más probabilidad existe de que las diferencias halladas sean características de los voluntarios con TDAH al compararlos con los control.
- Los mejores resultados se obtuvieron al combinar los modelos individuales correspondientes a las 13 ubicaciones usando la wavelet Daubechies 2, con 5 máximos y mediante el criterio de combinación por promedio. Se obtuvo una sensibilidad del 95 %, una especificidad del 98 % y una exactitud del 96 %, esto sobre un total de 80 voluntarios. Combinando 39 modelos usando la misma wavelet con 5, 10 y 20 máximos se obtuvieron resultados todavía mejores.
- En general, al combinar los modelos de las 13 ubicaciones utilizando las *Restas entre Máximos* y ocupando como variables las escalas reordenadas y sus energías normalizadas, se alcanzaron altos porcentajes de sensibilidad, especificidad y exactitud.
- La región número 100, correspondiente al cebelo 6 derecho, fue significativa desde el punto de vista de su frecuencia de aparición, o por la magnitud de sus coeficientes; esto se pudo observar en los siguientes modelos de las 13 ubicaciones combinadas: usando la wavelet Sombrero Mexicano con 1, 10 o 20 máximos; la Coiflets 1 con 1 máximo; y fue algo significativa cuando se ocupó la Daubechies 3 con 1 o 20 máximos.
- En el mismo sentido que el punto anterior, la región número 54, correspondiente a la región occipital derecha, resaltó en los siguientes modelos combinados: usando la wavelet Daubechies 2 con 1 máximo; la Daubechies 3 con 1 máximo y resaltó un poco usando 10 máximos.
- Sin embargo, en la mayoría de los modelos combinados no existió alguna región del cerebro que dominara claramente sobre las otras.

Los resultados más importantes de la segunda parte fueron los siguientes:

- En general, se obtuvieron porcentajes de sensibilidad, especificidad y exactitud menores que en la primera parte, al probar los modelos con sujetos que no fueron ocupados para hallar las diferencias muestrales ni para crear los modelos.

- Sin embargo, de forma similar que en la primer parte, los mejores resultados se obtuvieron al combinar los modelos individuales correspondientes a las 13 ubicaciones usando la wavelet Daubechies 2 con 5 máximos y mediante el criterio de combinación por promedio. Se obtuvo una sensibilidad del 73 %, una especificidad del 80 % y una exactitud del 77 %; además, el modelo individual de la ubicación intermedia 7 dio una sensibilidad del 87 %, una especificidad del 73 % y una exactitud del 80 %. Esto, al usar las diferencias muestrales entre los voluntarios del NYU, al crear los modelos con algunos pertenecientes a la OHSU y al aplicarlos sobre el resto de este último sitio (30 voluntarios).
- Así, se obtuvieron buenos resultados cuando se creó el modelo con voluntarios de un sitio y se predijo a voluntarios del mismo lugar.
- No hubo alguna región del cerebro que dominara en el modelo por su frecuencia, aunque la región número 41, correspondiente a la amígdala izquierda, tuvo el coeficiente de mayor magnitud.
- Existió reproducibilidad desde el punto de vista de que en ambas partes del trabajo el modelo de la ubicación intermedia 7, creado a partir de la wavelet Daubechies 2 con 5 máximos, obtuvo la mayor exactitud en comparación a las demás ubicaciones. También, respecto a que el modelo combinado usando aquella wavelet y número de máximos obtuvo los mejores resultados en ambas partes del trabajo.

6.1. Primer parte

6.1.1. Número de voluntarios y variables X_i

Se llevaron a cabo diferentes combinaciones entre la cantidad de voluntarios utilizados para conocer las diferencias muestrales y para crear los modelos, además del número de variables X_i . Esto, para conocer el número más adecuado de ellos tal que se obtuvieran las mejores predicciones. Debido a la gran cantidad de datos que de ello resultó, solo se mostró lo obtenido de las combinaciones que arrojaron mejores resultados. Sin embargo, amerita mencionar la razón de por qué se decidió elegir ciertas combinaciones, basándose en resultados que no se mostraron.

Respecto a los voluntarios ocupados para conocer las diferencias muestrales, inicialmente se observó que cuando se utilizaron voluntarios provenientes de un mismo sitio, incluso aunque se cambiara el número de ellos, las regiones del cerebro con diferencias significativas resultaron similares, es decir, se obtuvieron casi las mismas regiones con tales diferencias. Luego, se apreció que estas regiones cambiaban si se utilizaban sujetos de diferentes lugares, dependiendo así las diferencias del sitio al cual pertenecían. Además, al juntar sujetos de distintos sitios, las regiones fueron más similares a aquéllas que se obtuvieron entre los sujetos del sitio cuyo tamaño de la muestra fue mayor; es decir, las diferencias que aparecían eran dominadas por los sujetos que en su mayoría provenían de un mismo lugar. Por ejemplo, las muestras disponibles del NYU fueron de 28 voluntarios control y 36 TDHA, mientras que la muestra de la PU fue de 19 control y 11 TDAH; al juntar los sujetos de ambos sitios las regiones fueron más parecidas a las obtenidas entre los del NYU en comparación a las obtenidas entre los de la PU. Sin embargo, para la primer parte del trabajo de tesis, se decidió utilizar el conjunto de voluntarios de ambos sitios, pensando que entre mayor era la muestra (47 de cada grupo de estudio), más confiables serían los resultados obtenidos de las pruebas estadísticas.

Por otro lado, sobre la cantidad de voluntarios ocupados para crear los modelos, se pretendió utilizar un número mínimo de ellos con el cual los coeficientes β_j se mantuviesen relativamente constantes. Este número fue aproximadamente de 25 sujetos de cada grupo de estudio cuando se utilizaron 10 variables X_i . No obstante, aquella cantidad fue casi igual al total de voluntarios control del NYU. Entonces, se decidió utilizar el menor número de ellos y de variables X_i en los modelos, procurando únicamente que se obtuviesen las mejores predicciones. Así se eligieron 14 sujetos, siendo 7 con TDAH y 7 control, con 5 variables X_i ; aunque, al cambiar a aquellos 14 sujetos por otros, también los resultados de las predicciones cambiaban. No se pudo conocer la razón por la cual se obtuvieron mejores predicciones con los 14 voluntarios elegidos para construir los modelos. Por lo tanto, quedó pendiente el idear los criterios adecuados para la elección de los sujetos que habrían de ser empleados en la creación de los modelos.

6.1.2. Histogramas de escalas y energías

Como se pudo observar en los histogramas de las Fig. 5.1 y 5.2 para las escalas y energías normalizadas, respectivamente, existió una distribución similar entre los datos de los voluntarios con TDAH y control en cada ubicación. Éstos se obtuvieron cuando se juntaron los resultados de las 116 regiones del cerebro, las 4 wavelets usadas y las 4 cantidades de máximos. Esto indicó dos cosas: que las *Restas entre Máximos* realizaron un reacomodamiento semejante de las escalas según fuese la ubicación; y por otra parte, para que esto ocurriese, los escalogramas de los voluntarios con TDAH y control debieron ser relativamente parecidos entre ellos. Así, las *Restas entre Máximos* no reacomodaron las escalas de una forma aleatoria, al menos respecto a la distribución que de ellas resultó; y además, se mostró la semejanza entre los datos de ambos grupos de estudio entre los cuales se buscó hallar diferencias, siendo esto último parte fundamental del trabajo de tesis.

6.1.3. Pruebas estadísticas

Las Tablas 5.1 a 5.3 mostraron a manera de ejemplo los resultados de las pruebas estadísticas aplicadas a los datos de escalas y energías normalizadas en las ubicaciones 1, 7 y 13, respectivamente. Aunque los histogramas de aquellas cantidades resultaron similares, se pudieron hallar diferencias significativas al comparar los datos de algunas regiones del cerebro. También se pudo apreciar que estas diferencias se presentaron en ciertas regiones independientemente de la wavelet ocupada o el número de máximos, como por ejemplo, en la ubicación 13 mostrada en la Tabla 5.3, en el inciso (b) y en el renglón 43, el cual corresponde a la región del cíneo derecho. Sin embargo, esto no fue relevante al momento de construir los modelos que más adelante se discutirán.

Las regiones del cerebro con diferencias significativas se obtuvieron idealmente por el hecho de que se compararon dos grupos diferentes, los cuales se diferenciaron en que uno estuvo conformado por voluntarios con TDAH y otro por voluntarios control. No obstante, dependiendo del tamaño de la muestra, de cuán representativa sea de los grupos de estudio y de la heterogeneidad de la misma, las diferencias halladas pueden ser ocasionadas solo al hecho de que se compararon grupos conformados por diferentes sujetos. Es decir, estas diferencias pudieron ser propias de los voluntarios estudiados y no ser características de los voluntarios con TDAH al compararlos con voluntarios control.

Propuestas para hallar diferencias muestrales características del TDAH

Se presentan a continuación dos propuestas para aumentar la posibilidad de que aquellas diferencias sean principalmente producto de que un grupo está conformado por voluntarios con TDAH y otro por voluntarios control. La primera, sería aplicar las pruebas estadísticas entre los voluntarios con TDAH, luego entre los control, y posteriormente entre los TDAH y los control; después, se elegirían las regiones del cerebro que no presentasen diferencias entre los TDAH, tampoco entre los control, pero sí entre ambos grupos. La segunda, consistiría en tener diferentes pares de grupos de voluntarios con TDAH y control; entonces, se aplicarían las pruebas entre aquellos pares; al final, se elegirían las regiones que en la mayoría de las pruebas presentasen diferencias significativas. Para la primer propuesta, tendrían que obtenerse el suficiente número de regiones con diferencias para poder hacer la comparación entre los tres casos; en el presente trabajo se llevó a cabo esto con los 47 voluntarios de cada grupo, pero cuando se aplicaron las pruebas entre los TDAH, entre los control y entre ambos grupos, se obtuvieron relativamente pocas regiones con tales diferencias; esto, al usar como variables de los modelos las escalas y las energías normalizadas (en las Tablas 5.1 a 5.3 se presentaron los resultados de las pruebas hechas entre ambos grupos, pero no de las comparaciones entre los TDAH y entre los control). Entonces, al aplicar el criterio de elección mencionado en esta propuesta, se escogieron las mismas regiones que cuando no se aplicó el criterio. En la segunda propuesta, el tener diferentes grupos de voluntarios con TDAH y control implicaría disponer de un número grande de sujetos; con los voluntarios disponibles no fue posible dividirlos en varios pares de grupos con suficientes voluntarios tales que fueran muestras representativas.

Respecto a la primer propuesta, cabe mencionar que se utilizó otra cantidad con la cual sí se obtuvo un mayor número de regiones con diferencias; esta cantidad fue la energía de las escalas sin normalizar, la cual depende de la duración de la señal BOLD (volúmenes EPI) y de su intensidad. Estos dos factores varían según el sitio del cual provienen los voluntarios, debido a los parámetros que se ocupan para la adquisición de las señales. En el trabajo de tesis se eligieron las escalas y las energías normalizadas ya que no dependen de ello, de modo que los modelos creados se podrían aplicar a poblaciones de

diferentes lugares. La energía sin normalizar se calculó únicamente para los voluntarios del NYU. Ya que éstos pertenecían al mismo lugar, la duración de sus señales BOLD fue la misma. Sin embargo, sus intensidades variaron por tratarse de sujetos distintos y no por provenir de lugares diferentes. Así, estas variaciones en la intensidad de las señales fue lo que probablemente produjo un mayor número de regiones con diferencias significativas al utilizar las energías sin normalizar. Sin embargo, solo se realizaron las pruebas estadísticas y no se continuó con la creación de los modelos, ya que no se dispuso del suficiente número de voluntarios para tal objeto. Aún así, los resultados de las pruebas al aplicarlas a las energías sin normalizar, sugirieron que podrían considerarse en trabajos futuros cantidades que dependan de la intensidad de la señal, obteniendo así un mayor número de regiones con diferencias significativas; además, se podría aplicar la primer propuesta mencionada para la elección de las regiones. Por otra parte, existiría la posibilidad de crear modelos para los pacientes de un mismo sitio, o de diferentes que usen los mismos parámetros para la adquisición de las señales.

En general, entre más grandes y homogéneas sean las muestras (en el sentido de las edades, género, raza, sitio de procedencia, parámetros con los que se adquirieron sus señales, etc.), existirá una mayor probabilidad de que las diferencias halladas en los sujetos con TDAH al compararlos con los control sean características del trastorno.

6.1.4. 208 modelos

Se decidió ocupar cuatro wavelets distintas además de cuatro cantidades de máximos, para comparar qué tanto cambiaban los resultados en base a la elección de éstas. En las Fig. 5.7 a 5.8, las cuales incluyen los resultados de sensibilidad, especificidad y exactitud de los 208 modelos creados, se puede apreciar que no existe alguna tendencia o resultados comunes al haber utilizado alguna wavelet o número de máximos. De manera individual, los 208 modelos arrojaron diversos resultados, obteniendo algunos pocos modelos valores de sensibilidad, especificidad y exactitud por encima del 70%; un ejemplo fue el modelo de la ubicación 4, usando 5 máximos y la wavelet Sombrero Mexicano; o de la ubicación 11, usando 20 máximos y la wavelet Coiflets 1.

Al haber reordenado las escalas mediante las *Restas entre Máximos*, una ubicación en particular solo tuvo significado cualitativo y no cuantitativo; como se mencionó antes, las escalas reordenadas en las primeras ubicaciones tuvieron máximos más homogéneos, mientras que aquéllas reordenadas en las últimas ubicaciones tuvieron máximos menos homogéneos. Así por ejemplo, un buen resultado obtenido en la ubicación 4 no tuvo algún significado en particular; sin embargo, quizás sí lo tuvieron al menos las ubicaciones 1 y 13, ya que fueron las que contuvieron las escalas con los máximos menos y más homogéneos, respectivamente, y la ubicación 7 por ser la que se halló justo en medio. Por otra parte, observando la Fig. 5.1 y el inciso (a), el cual correspondió al histograma de las escalas para la ubicación 1, se pudo apreciar que las escalas 1 y 13 son las que aparecieron con mayor frecuencia. Como se describió antes, existió una equivalencia entre las escalas y las frecuencias de las señales BOLD, siendo la escala 1 equivalente a la frecuencia de 0.08 Hz, mientras que la escala 13 equivale a la frecuencia de 0.009 Hz. Así, la ubicación 1 además de corresponder cualitativamente a los máximos menos homogéneos, cuantitativamente está dominada por las frecuencias de 0.009 y 0.08 Hz. Lamentablemente, como se pudo apreciar en las Fig. 5.7 a 5.8, ningún modelo para la ubicación 1 arrojó buenos resultados.

A falta de mayor significado para las ubicaciones, se realizó la combinación de los 13 modelos usando una misma wavelet y un mismo número de máximos, de modo que se agruparon los resultados de las escalas reordenadas y sus energías normalizadas de todas las ubicaciones.

6.1.5. Combinación de 13 modelos

Como se observa en las Fig. 5.11 a 5.14, en comparación a los modelos individuales, los modelos que combinaron 13 modelos individuales correspondientes a todas las ubicaciones arrojaron valores de sensibilidad, especificidad y exactitud mayores. En general, no se observaron mejores resultados usando algún criterio de combinación en particular, siendo uno por mayoría y otro por promedio. Sin embargo, fijándose únicamente en la wavelet Daubechies 2, todos los resultados usando el criterio por promedio son mejores que usando el de por mayoría. Con esta wavelet también se obtuvieron las mejores predicciones cuando se usaron 5 máximos, consiguiendo una sensibilidad del 95 %, una especificidad del 98 % y una exactitud del 96 %, esto, como ya se ha mencionado, al aplicar el modelo combinado a un total de 80 voluntarios, siendo 40 con TDAH y 40 control.

Gráficas de predicciones

En las Fig. 5.6 y 5.16 se mostraron a modo de ejemplo las predicciones para todos los voluntarios de prueba, hechas por el modelo correspondiente a la ubicación 7 y el modelo que combinó las 13 ubicaciones, respectivamente; en ambos casos se usó la wavelet Daubechies 2 con 5 máximos. La distribución de las predicciones fue más variada al usar un modelo individual que uno combinado. Una posible explicación sería que los resultados de una sola ubicación son parciales, y se requirió del resto para obtener así resultados más completos y concluyentes; un modelo combinado incluyó así la información de los escalogramas en su totalidad. Aunque, se habría deseado obtener de aquellos modelos predicciones alrededor de y cercanas a las predicciones ideales de los voluntarios con TDAH y control, siendo 100 para los primeros y 0 para los segundos, en lugar de solo hallarse confinadas entre estos dos valores y cercanas al valor medio igual a 50 como se puede apreciar en la Fig. 5.16. Esto mismo se observó en las gráficas de las predicciones de los modelos restantes (estos resultados no se mostraron).

Histogramas

En un modelo individual correspondiente a alguna ubicación se utilizaron 5 variables X_i , siendo éstas las escalas o energías normalizadas de las regiones del cerebro que presentaron menores valores p . Cuando se realizó la combinación de los modelos de las 13 ubicaciones, el número de variables aumentó a 65, ya que en cada uno se usaron 5. Dada esta cantidad, se crearon histogramas para conocer si algunas regiones del cerebro aparecían con mayor frecuencia, o si tenían mayor significancia a partir de sus coeficientes β_j asociados. En las Fig. 5.17 a 5.20 se observó que en la mayoría de los histogramas no existieron regiones que resaltaron por tener una mayor frecuencia, o con coeficientes cuyas magnitudes hayan sido mucho mayores que el resto. Sin embargo, para la wavelet Sombrero Mexicano usando 1, 10 o 20 máximos, la región número 100, la cual corresponde al cerebelo 6 derecho, apareció con mayor frecuencia. Esta misma región sobresalió cuando se usó la wavelet Coiflets 1 con 1 máximo, y ligeramente también con la wavelet Daubechies 3 con 1 o 20 máximos. Por otro lado, para el modelo combinado creado a partir de la wavelet Daubechies 2 usando 1 máximo, la región número 54, siendo la región occipital inferior derecha, además de aparecer con mayor frecuencia también tiene asociados coeficientes de mayor magnitud en comparación al resto. También esta región sobresale en el histograma correspondiente al modelo que usó la wavelet Daubechies 3 con 1 máximo, y ligeramente cuando se usaron 10 máximos respecto a la magnitud de su coeficiente.

Respecto a los histogramas de las escalas y energías normalizadas, las segundas son las que aparecieron con mayor frecuencia en casi todos los modelos combinados, además de que estuvieron asociadas con más coeficientes de mayor magnitud. Así, estos modelos combinados no estuvieron en su mayoría dominados por alguna región en particular, pero sí lo estuvieron por las energías normalizadas. Cabe mencionar que, entre las muchas combinaciones entre modelos y variables que se probaron antes de elegir las que se presentaron como resultados, se intentó incluir únicamente a las energías normalizadas como variables, pero se obtuvieron resultados con porcentajes de predicción menores en comparación a cuando se incluyeron a las escalas. Entonces, haber usado como variables a las escalas reordenadas y sus energías normalizadas fue una buena elección, debido a los altos porcentajes de predicciones exitosas que se obtuvieron a partir de los modelos combinados.

6.1.6. Combinación de 39 modelos

Por otra parte, se consideró otro tipo de combinación entre los modelos. Este consistió en crear uno solo a partir de los 39 que se obtuvieron al ocupar una misma wavelet con 5, 10 y 20 máximos. Estos modelos obtuvieron predicciones aún mejores en comparación a los que combinaron solo 13 modelos. Los mejores resultados fueron de nuevo obtenidos usando la wavelet Daubechies 2 con el criterio de combinación por promedio, alcanzando una sensibilidad del 100%, una especificidad del 98% y una exactitud del 99%. Además, mediante el criterio por promedio usando cualquiera de las cuatro wavelets, se obtuvieron mejores resultados en comparación al de por mayoría.

Referente a la obtención de los mejores resultados ocupando la wavelet Daubechies 2, en la Fig. 3.1 se puede apreciar que esta se diferencia de las tres restantes por su falta de simetría; así, al parecer una wavelet menos simétrica es más adecuada para caracterizar a las señales BOLD de los voluntarios.

En estos modelos combinados el criterio por promedio dio mejores resultados que cuando se ocupó el de por mayoría. El primero tiene la ventaja de que se ve reflejada la magnitud de la predicción de algún

modelo individual, mientras que en el de por mayoría solo se recoge la información sobre si se obtuvieron o no predicciones correctas independientemente de cuál haya sido el valor de ésta. Así, con el criterio por promedio, aunque en la mayoría de los modelos se hayan obtenido predicciones incorrectas, si en las correctas se obtuvieron grandes magnitudes (mucho mayor a 100 para los TDAH, o mucho menor a 0 para los control), al realizar el promedio podría obtenerse en el modelo combinado una predicción correcta (también podría ser contraproducente, cuando un sujeto con TDAH obtuviese en algún modelo una predicción mucho menor a 0, o un control mucho mayor a 100).

Gráficas de predicciones

En la gráfica que mostró las predicciones de los voluntarios hechas por este modelo (Fig. 5.22), de nuevo se apreció que las predicciones estuvieron confinadas, pero ya no solo entre 0 y 100, sino dentro de un intervalo más pequeño, aproximadamente entre 20 y 80. Algo similar se observó en las gráficas de las predicciones de los modelos restantes (estos resultados no se mostraron).

Histogramas

En los histogramas de las variables X_i para las regiones del cerebro involucradas (incisos (a) de la Fig. 5.23), se observó de manera muy clara que solo al usar la wavelet Sombrero Mexicano una región sobresalió por sus frecuencia. Al igual que en los anteriores modelos combinados descritos usando aquella wavelet, esta región fue la número 100 y correspondió al cerebelo 6 derecho. La región número 54, siendo la región occipital derecha, resaltó al menos por la magnitud de los coeficientes en el modelo creado al haber usado la wavelet Daubechies 3. Respecto a los histogramas de las cantidades, siendo escalas o energías normalizadas (incisos (b) de las mismas figuras), se obtuvo al igual que antes que las energías aparecieron con mayor frecuencia en los modelos, además de que les correspondieron más coeficientes de mayor magnitud. En estos modelos combinados se tuvieron un gran número de regiones involucradas, variando desde el 73 al 75 % de las 116 regiones en que está dividido el cerebro.

Depuración de modelos

Al combinar un mayor número de modelos se reforzaron sus predicciones correctas. Sin embargo, entre mayor fue el número de modelos que se combinaron, mayor también fue el total de variables involucradas, ya que cada uno tuvo asociadas 5 variables X_i . Así, combinar 13 modelos implicó tener 65 variables, y 39 modelos involucró a 195. Algún método que depurase a los modelos tendría que ser implementado de tal forma que se redujera el número de variables asociadas, excluyendo a las que fueron menos significativas. Existen algunas herramientas estadísticas que permiten conocer cuáles variables en los modelos de regresión lineal pueden asociarse a coeficientes iguales a cero considerando que son poco significativas. No obstante, estas pruebas usualmente parten de la suposición de que los datos tienen una distribución normal, condición que no necesariamente se cumplió con los datos utilizados tras aplicarles pruebas de normalidad (razón por la cual se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para hallar las diferencias muestrales, ya que se trata de una prueba no paramétrica). Además, aquellas herramientas se basan en las predicciones deseadas para los voluntarios con los cuales se crean los modelos, y se observó que aunque al realizar las regresiones lineales los modelos se ajustaron bien a aquellas predicciones, no necesariamente predicían correctamente a los voluntarios de prueba. Entonces, se consideró una forma más sencilla para excluir a las variables que fueron menos significativas. Esto consistió en observar cuáles variables tuvieron los coeficientes con menores magnitudes y entonces se retiraron de los modelos. Una vez hecho esto se aplicaron a los voluntarios de prueba y se observó si existió o no algún cambio. Sí ocurrió un cambio notable entonces se conservó la variable, y si no, entonces se excluyó. No obstante, debido al tiempo limitado para la realización del trabajo de tesis, este procedimiento no se llevó a cabo en la totalidad de los modelos tanto individuales como combinados, por lo que se decidió presentar los modelos con todas las variables sin alguna depuración.

Restas entre Máximos

Otro aspecto que se debe mencionar es la utilidad de la caracterización de los escalogramas mediante las *Restas entre Máximos*. Como se mencionó antes, se consideró hallar las diferencias muestrales pero comparando las energías normalizadas de las escalas sin reordenar; es decir, se compararon las energías

6.2 Segunda parte

normalizadas de las mismas escalas. Entonces, se crearon modelos cuyas variables X_i fueron únicamente las energías. Considerando los modelos que combinaron, en este caso, los individuales de las respectivas 13 escalas mediante el criterio de por promedio, se obtuvieron para las wavelets Coiflets 1, Sombrero Mexicano, Daubechies 2 y Daubechies 3, los valores de exactitud de 70, 71, 75 y 73 % respectivamente (Fig. 5.15). Estos resultados son claramente menores a cualquier modelo combinado utilizando algunas de las cuatro cantidades de máximos que resultaron de usar las *Restas entre Máximos*. Así, esta forma de caracterizar a los escalogramas dio mejores resultados al reordenar las escalas que cuando no se reordenaron, demostrando así su utilidad.

6.2. Segunda parte

El trabajo de la primera parte fue más extenso que de la segunda, ya que en el primero se exploraron y plantearon diferentes combinaciones entre voluntarios, variables y modelos, de tal forma que a partir de ello se pudiera elegir cierto tipo de modelo basándose en los mejores resultados, para entonces ser aplicado a nuevos voluntarios. Este modelo fue aquel que utilizó para su construcción la wavelet Daubechies 2 y con 5 máximos, considerando tanto los modelos individuales como los combinados mediante el criterio de combinación por promedio. En el capítulo de métodos se describió lo realizado en esta segunda parte; sin embargo, algo diferente se llevó a cabo antes y lo cual se mencionará de manera breve a continuación.

6.2.1. Trabajo preliminar

Recordemos que los modelos de la primer parte utilizaron las variables elegidas a partir de las diferencias muestrales halladas entre 47 voluntarios con TDAH y 47 control, pertenecientes al NYU y a la PU, y fueron creados utilizando 7 voluntarios de cada grupo de estudio de los 47 disponibles. Luego, se predijeron los restantes 40 voluntarios con TDAH y 40 control, obteniendo los buenos resultados ya presentados. Después, para esta segunda parte del trabajo, se aplicaron los modelos a otros voluntarios, siendo 25 de cada grupo de estudio y pertenecientes a la OHSU y al KKI. Los resultados de predicción obtenidos para estos nuevos voluntarios distaron mucho de lo que se habría deseado. Los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud fueron mucho menores que lo obtenido en la primer parte con los sujetos de la NYU y la PU. En base a ello se analizaron las posibles razones.

Aunque fue un paso necesario el poder diferenciar a grupos de voluntarios de forma individual a partir de alguna combinación de sus diferencias muestrales, esto implicó un problema de sobreajuste. A partir de la información de una muestra, se intentó predecir a esa misma muestra, razón por la cual probablemente se obtuvieron buenos resultados. Sin embargo, la información ocupada no produjo una predicción exitosa directa. Muchos intentos previos con diferentes tipos de combinaciones, variables, voluntarios y demás factores se consideraron antes de obtener los resultados expuestos en la primer parte. Incluso, aquellos intentos ocuparon la mayor parte del tiempo dedicado al presente trabajo. Por otro lado, usualmente se dan a conocer hallazgos respecto a diferencias que se encuentran entre grupos de estudio de pacientes con TDAH y control, pero eso no ha permitido diferenciar de forma individual a los sujetos con un porcentaje de éxito aceptable para su aplicación general. Este es un problema actual que no se ha resuelto, de manera que no existe un método de diagnóstico cuantitativo para pacientes con TDAH, que además se pueda aplicar de manera única sin la necesidad de utilizar otras técnicas usualmente clínicas.

6.2.2. Sujetos independientes

Con el éxito obtenido en las predicciones de la primer parte, fue necesario aplicar los métodos a sujetos independientes que no hubieran sido ocupados en la búsqueda de las diferencias muestrales ni en la creación de los modelos, obteniendo como se ha dicho malos resultados.

Así, la primer razón por la cual no se obtuvo el mismo éxito de predicción con los voluntarios independientes fue que no se incluyeron en la búsqueda de las diferencias muestrales. Luego, otra posible razón pudo haber sido que las pruebas estadísticas se aplicaron a sujetos que pertenecían a sitios distintos, siendo unos de la NYU y otros de la PU, aunque la justificación fue el tener dos muestras de mayor tamaño. Como se mencionó antes, para conocer qué diferencia a los pacientes con TDAH de los control, es necesario tener un par de muestras lo más homogéneas posibles, de tal manera que las diferencias que se llegasen a hallar fuesen características del TDAH y no de la heterogeneidad de los sujetos. Esta misma idea se debe aplicar también a los sujetos utilizados para la creación de los modelos, ya que en

la regresión lineal se busca el mejor ajuste de los datos proporcionados, y este ajuste habrá de generar una mejor predicción si los sujetos del modelo tienen como principal (e idealmente única) diferencia el padecer o no aquel trastorno.

Creación del modelo

Aunque se hayan obtenido malos resultados con los voluntarios independientes, se continuó considerando que el uso de la Transformada Wavelet Continua, la caracterización de los escalogramas mediante las *Restas entre Máximos*, y la creación de modelos utilizando como variables las escalas reordenadas y sus energías normalizadas, pueden ser en conjunto una buena técnica que aplicada correctamente permitiría diferenciar a ambos grupos de estudio, aunque quizás con menor porcentaje de éxito. Entonces, considerando las ideas sobre la homogeneidad de las muestras, se ocuparon únicamente el total de voluntarios del NYU, siendo 36 con TDAH y 28 control, para hallar las diferencias muestrales, excluyendo así a los que pertenecieron a la PU de todo lo realizado en la segunda parte. Luego, debido a la pequeña cantidad de sujetos disponibles de los demás lugares, se buscó utilizar el menor número de voluntarios de un mismo sitio para crear los modelos. Estos fueron los pertenecientes a la OHSU. Así, se crearon modelos con distintos sujetos y diferente número de ellos, disminuyendo este último en cada ocasión, y se probaron con el resto de los que provenían de la OHSU y de la KKI. Se llevaron a cabo las predicciones por separado según el sitio de donde provenían y después se juntaron. También se cambió el número de variables X_i , reduciéndolas al número mínimo con el cual se pudiesen obtener predicciones relativamente buenas.

Mejores resultados

Los resultados correspondientes a las mejores predicciones se obtuvieron cuando se ocuparon 4 voluntarios con TDAH y 4 voluntarios control de la OHSU para crear los modelos, y al utilizar solo dos variables X_i para cada una de las 13 ubicaciones. Los voluntarios de prueba fueron los 15 restantes de cada grupo de estudio de la OHSU, y los 6 de cada grupo del KKI.

De igual forma que en la primer parte, los mejores resultados se consiguieron al ocupar la wavelet Daubechies 2 con 5 máximos, y para el modelo combinado se utilizó el criterio por promedio. El resto de modelos utilizando las otras wavelets y número de máximos dieron menores porcentajes de éxito (no se mostraron estos resultados).

En la Fig. 5.24 se presentó en forma resumida lo obtenido. Aunque se aplicaron los modelos a los grupos de sujetos provenientes de diferentes lugares, se pudo observar en los incisos (a1) y (a2) que tuvieron la similitud de que los mayores valores de exactitud se obtuvieron en las ubicaciones 7 y 8, repitiéndose también esto cuando se predijeron a todos juntos (inciso (a3)). Un resultado similar ocurrió con la misma wavelet y número de máximos en la primer parte del trabajo, lo cual se puede apreciar en la Fig. 5.12 y el inciso (c), en donde el mayor valor de exactitud se obtuvo también en la posición 7.

En esta segunda parte el modelo de la ubicación 7 ocupó las escalas de la región 8 (o frontal medio derecho) y las energías normalizadas de la región 70 (o lóbulo paracentral derecho). Como se puede observar en la Tabla 5.1 de las variables de este mismo modelo pero creado en la primer parte con 5 variables, también se ocuparon las energías normalizadas de la región 70, y fue ésta la variable dominante del modelo debido a que le correspondió el coeficiente de mayor magnitud.

Lo obtenido en la primera y segunda parte tuvo en común que las diferencias muestrales se obtuvieron entre voluntarios del NYU (en la primer parte además de la PU); y lo diferente fueron los sujetos ocupados para crear los modelos y aquéllos sobre los cuales se pusieron a prueba. Así, este fue un buen resultado desde el punto de vista de reproducibilidad, en el sentido de que al ocupar diferencias muestrales entre voluntarios de un mismo sitio, esto permitió obtener predicciones similares en las ubicaciones intermedias (7 u 8) cuando los sujetos utilizados para la creación de los modelos y para ponerlos a prueba pertenecieron a otros lugares; además, también hubo reproducibilidad desde el punto de vista de que un mismo tipo de modelo arrojó los mejores resultados con los modelos combinados en ambas partes del trabajo.

Histogramas

Respecto al histograma de las 26 variables X_i involucradas en el modelo que combinó los 13 asociados a las ubicaciones, en la Fig. 5.25 y el inciso (a), se observó que no existió alguna región del cerebro que sobresaliera por su frecuencia, aunque la región número 41 correspondiente a la amígdala izquierda tuvo

6.3 Comentarios generales

el coeficiente con la mayor magnitud. En este modelo hubo más variables de escalas que de energías normalizadas, tal como se puede apreciar en el inciso (b) de aquella figura, lo cual fue un resultado distinto a lo obtenido usualmente en los modelos de la primer parte. También, a diferencia de la primer parte del trabajo, la aplicación del modelo combinado dio porcentajes de exactitud ligeramente menores en comparación al modelo individual de la ubicación 7 (en la primer parte los modelos combinados siempre dieron mejores resultados que los modelos individuales). Entonces, aunque no se alcanzó el mismo porcentaje de predicciones exitosas que en la primer parte, sí se consiguieron obtener resultados relativamente buenos, tanto con el modelo combinado, como con el individual de la ubicación intermedia 7.

6.3. Comentarios generales

Durante los últimos años varios estudios usando datos de fMRI han reportado diferentes resultados de exactitud cuando se han propuesto diferenciar a voluntarios con TDAH de los control, usando diferentes métodos de clasificación, características y tamaños de muestras [47]. Sin embargo, probablemente la mejor referencia para conocer el grado de éxito que se ha conseguido en esta tarea, fue la competencia internacional *The ADHD-200 Global Competition* [24], de la cual se habló anteriormente. Como se mencionó, ocupando datos de fMRI en estado de reposo, el equipo ganador de la competencia alcanzó una exactitud del 60.51%, después de entrenar su clasificador con 776 sujetos y ponerlo a prueba con 196. El principal problema al que se enfrentaron los participantes fue la heterogeneidad de la muestra, ya que los sujetos provinieron de 8 sitios de diferentes partes del mundo, incluyendo voluntarios de ambos géneros, de distintas edades, de diversas razas, con diferentes parámetros de adquisición de sus señales, etc. Además, otro obstáculo que se pudo hallar fue el sobrediagnóstico que de manera particular tiene este trastorno. Así, existió la posibilidad que dentro de los grupos de voluntarios con TDAH hayan existido sujetos que no lo eran, provocando que los clasificadores fuesen entrenados erróneamente. Otros estudios, previos y posteriores a la competencia, reportaron mejores resultados, aunque en algunas ocasiones eligieron muestras homogéneas, o involucraron problemas de sobreajuste, esto al no poner a prueba sus métodos con sujetos que no hayan sido ocupados para el entrenamiento de sus clasificadores. Además, solo publicaron los buenos resultados pero no los malos, de modo que lo presentado fue exitoso con algunos voluntarios pero no con otros, implicando así falta de reproducibilidad. Por lo tanto, cualquier propuesta para un método de diagnóstico realista debe contemplar que las muestras a diferenciar no pueden ser del todo homogéneas, además que requieren la capacidad de reproducibilidad, y deben reportarse, o al menos mencionarse, los buenos resultados así como los malos, explicando las posibles causas de lo obtenido y sugiriendo mejoras.

Respecto a la heterogeneidad, ésta es una característica fundamental a tener en cuenta en el desarrollo de cualquier método de diagnóstico. Sin embargo, en el presente trabajo, en base a las pruebas e intentos realizados y a los resultados finales presentados, se considera que se deben utilizar inicialmente muestras homogéneas. Si se desea partir de las diferencias muestrales para extraer las características que permitan distinguir de forma individual a los sujetos, el tener muestras con gran heterogeneidad difícilmente arrojarán diferencias que sean características de los sujetos que tengan TDAH. El tener dos muestras homogéneas podría permitir comparar a sujetos los cuales tengan como principal diferencia el que unos padezcan aquel trastorno y los otros no. En ese sentido se comentaron previamente dos distintas propuestas para tal objeto. Aunque, para llevarlas a cabo se requerirían tamaños de muestras homogéneas lo suficientemente grandes, de tal forma que se puedan considerar como representativas. Por otro lado, no solo para la obtención de las diferencias muestrales se requiere homogeneidad, sino también en los grupos de los voluntarios ocupados para la creación de los modelos, ya que de ser así, idealmente se obtendría un mejor y más adecuado ajuste tras realizar la regresión lineal. Y si además se aplicase a sujetos del mismo sitio de procedencia (como cuando se creó el modelo con voluntarios de la OHSU y se aplicó a otros del mismo sitio), entonces probablemente se obtendrían mejores resultados de predicción.

En el presente trabajo se utilizó la base de datos de la competencia ya mencionada, teniendo disponibles los datos de un total de 776 sujetos, pero al momento de elegir únicamente aquéllos que fueran varones, diestros, sin otros padecimientos crónicos reportados y con edades entre 7 y 13 años, la muestra se redujo a 72 voluntarios con TDAH y 72 voluntarios control (de estos últimos la muestra fue mayor, pero se eligió un número igual a los primeros), provenientes de cuatro sitios distintos, con las respectivas variantes que esto último pudo implicar. Así que el objetivo de tener muestras lo suficientemente grandes

que además fueran homogéneas no se consiguió. Entonces, se deben considerar otras alternativas, como por ejemplo incluir voluntarios en la creación de los modelos con ciertas características diferentes, tales como el género, la edad, el lugar de procedencia, etc., y utilizar estas características como variables de los modelos. A esta conclusión llegaron los participantes de la competición al término de ésta, sobre la necesidad de incluir información fenotípica de los sujetos en los modelos de clasificación, ya que un método que consideró únicamente aquella información, obtuvo mejores resultados que considerando solo los datos de fMRI. En el presente trabajo se decidió prescindir de ello con el objetivo de desarrollar un método totalmente cuantitativo a partir de los datos de las señales BOLD, sin depender de pruebas clínicas (como el sistema *NEBA* el cual analiza datos de electroencefalograma, pero requiere de información clínica para proveer un diagnóstico). En vista de los resultados obtenidos, y al considerar que un modelo clasificador realista debe considerar la heterogeneidad de las poblaciones a diagnosticar, el uso de información fenotípica es un paso necesario. Esta información se podría implementar en un único modelo junto con datos de resonancia magnética, o como un método alterno y complementario. En este último caso, el modelo fenotípico confirmaría o descartaría lo obtenido del modelo cuantitativo.

Respecto a la Transformada Wavelet Continua, ésta fue una herramienta que permitió analizar a las señales BOLD a través de la creación de sus respectivos escalogramas, siendo éstos posteriormente caracterizados mediante las *Restas entre Máximos*. Como se mostró en la primera parte, esta caracterización resultó ser útil, ya que al reordenar las escalas se obtuvieron mejores predicciones que cuando no se cambió su orden. En la parte teórica del trabajo se señaló que una ventaja de la transformada es que no se pierde la información temporal de la señal de estudio; sin embargo, esta información no se incluyó en el trabajo realizado. Aun así, información temporal de las señales BOLD podría considerarse de algún modo como variable en los modelos; esto queda pendiente para trabajos futuros.

En términos generales, los resultados obtenidos en la primera parte cumplieron con el objetivo de diferenciar de forma individual a voluntarios con TDAH de los control a través de una combinación de las diferencias muestrales entre ambos grupos. Luego, se obtuvieron resultados relativamente buenos en la segunda parte, aunque no con altos porcentajes de predicciones exitosas como en la primera. Además, lo obtenido en la segunda parte al haber aplicado el tipo de modelo que mejores predicciones obtuvo en la primera, sugirió que todo lo realizado podría ser utilizado en la creación de un mejor método de diagnóstico, con las muestras de voluntarios adecuadas y empleando información fenotípica, considerando las observaciones ya mencionadas y las propuestas sugeridas.

Capítulo 7

Conclusiones

Hallar un método de diagnóstico que permita conocer con cierta probabilidad si un paciente padece o no TDAH es un problema actual que no ha sido resuelto. Diversos estudios han reportado el desarrollo de clasificadores los cuales al aplicarlos a muestras de voluntarios con TDHA y control, consiguen diferenciarlos con cierto porcentaje de éxito. Sin embargo, en algunos de ellos usualmente las muestras elegidas para analizar son homogéneas, además existe el problema de sobreajuste y suelen presentar únicamente sus mejores resultados, generando así una falta de reproducibilidad. Todos estos problemas no fueron ajenos al presente trabajo.

Específicamente hablando sobre los métodos utilizados, la Transformada Wavelet Continua junto con la caracterización de los escalogramas mediante las *Restas entre Máximos*, demostraron ser herramientas útiles en la creación de modelos de clasificación entre voluntarios con TDAH y control. Luego, se demostró reproducibilidad en el sentido de que los modelos creados a partir de la wavelet Daubechies 2 ocupando 5 máximos dieron los mejores resultados en ambas partes del trabajo.

Se procuró presentar la mayor parte de los resultados, ya fuesen malos o buenos, pero la gran extensión de los datos y modelos ocupados limitó la presentación de lo obtenido. En la primera parte del trabajo se obtuvieron muy buenos resultados, cumpliendo así el objetivo de diferenciar de forma individual a los sujetos a través de un modelo que combinara las diferencias muestrales de los mismos, aunque existió el problema de sobreajuste. Ya en la segunda parte, se propuso aplicar los modelos a voluntarios que no hubieran sido ocupados para hallar las diferencias muestrales ni para la creación de los modelos; entonces se obtuvieron resultados relativamente buenos pero con menores porcentajes de predicciones exitosas en comparación a la primera parte.

Observando todos los resultados obtenidos, se concluyó que es conveniente tener al inicio muestras homogéneas. Esto durante el proceso de hallar diferencias muestrales entre ambos grupos, considerando que se tiene el objetivo de conocer qué es lo que diferencia a los voluntarios con TDAH de los control. Entonces, muestras homogéneas tendrían la ventaja de que las diferencias halladas serían principalmente debidas al hecho de que unos voluntarios padecen TDAH y los otros no, mientras que con muestras no homogéneas, las diferencias obtendidas probablemente serían propias de los sujetos comparados y provendrían de la heterogeneidad de las muestras.

También, del trabajo realizado se apreció que se pueden construir modelos para poblaciones específicas, es decir, crearlos a partir de sujetos de una población y aplicarlos al resto de la misma. En los modelos las diferencias muestrales no necesariamente tendrían que ser entre voluntarios de aquella misma población, sino las que se hallasen entre dos cualesquiera muestras siempre y cuando fuesen lo suficientemente homogéneas para asegurar que las diferencias halladas correspondan al trastorno.

Por otra parte, considerando un método de diagnóstico realista en el que existe heterogeneidad en las poblaciones a diagnosticar, se considera que existe la necesidad de incluir información clínica o fenotípica como variables en los modelos de clasificación, de tal forma que en conjunto con lo realizado, se obtengan mejores resultados.

El presente trabajo abarcó una gran cantidad de datos al desarrollarse una gran variedad de modelos, luego se obtuvieron mejores resultados en la primer parte que en la segunda, pero todo en conjunto demostró que las herramientas ocupadas pueden ser útiles en el desarrollo de un método de diagnóstico que indique con cierta probabilidad si un sujeto padece o no TDAH.

Bibliografía

- [1] Saucedo JM: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: un problema de salud pública, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 2014, Vol. 57, No.5, pp. 14-19.
- [2] Guerrero R. *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: Entre la patología y la normalidad*. Grupo Planeta Spain. 2016.
- [3] Still GF. *The Goulstonian Lectures. Some abnormal psychological conditions in children*. The Lancet, 1902, pp. 1008-1012.
- [4] Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. *The history of attention deficit hyperactivity disorder*. Atten Defic Hyperact Disord, 2010 Dec; 2(4): 241-255.
- [5] Millichap JG. *Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Pediatrics, 2008, Vol. 121(2), pp. e358-e365.
- [6] Castellanos FX, Acosta MT. *Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad*. Revista de Neurología, 2004, Vol. 38(1), pp. 131-136.
- [7] Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. *A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention*. Cortex, 2012, vol. 48, no 2, pp. 194-215.
- [8] Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS. *Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Jama, 2002, Vol. 288: pp. 1740-1748.
- [9] Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, Vol. 104(49): pp. 19649-19654.
- [10] Fernández JA, Callejas PB. *Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad*. Paidós.
- [11] Konrad K and Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. Human Brain Mapping, 2010, Vol. 31(6) pp. 904-916.
- [12] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, ..., Meyerand ME. *Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data*. American Journal of Neuroradiology, 2001, Vol. 22(7), pp. 1326-1333.
- [13] de Celis AB, Hidalgo TS, Dies SP, García FJ, de Celis BC, Barragán PE. *A Multi-Methodological MR Resting State Network Analysis to Assess the Changes in Brain Physiology of Children with ADHD*. PLoS One, 2014, Vol. 9, p. e99119.
- [14] Mefford IN, Potter WZ. *A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation*. Medical hypotheses, 1989, Vol. 29(1), pp. 33-42.

-
- [15] Pliszka SR, McCracken JT, Maas J W. *Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1996, Vol. 35(3), pp. 264-272.
- [16] Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. *The contribution of α 2-noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function: potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder*. Archives of General Psychiatry, 1996, Vol. 53(5), pp. 448-455.
- [17] Ruiz GM, Gutiérrez MJ, Garza MS, de la Peña OF. *Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Actualidades diagnósticas y terapéuticas*. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 2005, Vol 62, pp. 145-152.
- [18] Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis*. American journal of psychiatry, 2007, Vol. 164, pp. 942-948.
- [19] http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/niño2016_0.pdf
- [20] De Psiquiatría, Asociación Americana. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-DSM 5*. Médica Panamericana, 2014.
- [21] Perote AA, Serrano AR. *TDAH: origen y desarrollo*. IMC. 2012.
- [22] Soutullo EC, Mardomingo SMJ. *Manual de psiquiatría del niño y del adolescente*. Médica Panamericana, 2010.
- [23] Zhu CZ, et al. *Fisher discriminative analysis of resting-state brain function for attention-deficit/hyperactivity disorder*. Neuroimage, 2008, Vol. 40(1), pp. 110-120.
- [24] http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/
- [25] Brown MR, et al. *ADHD-200 Global Competition: diagnosing ADHD using personal characteristic data can outperform resting state fMRI measurements*. Frontiers in systems neuroscience, 2012, Vol. 6, p. 69.
- [26] Peng X, Lin P, Zhang T, Wang J. *Extreme learning machine-based classification of ADHD using brain structural MRI data*. PloS one, 2013, Vol. 8(11), p. e79476.
- [27] Sato JR, Hoexter MQ, Fujita A, Rohde LA. *Evaluation of pattern recognition and feature extraction methods in ADHD prediction*. Frontiers in systems neuroscience, 2012, Vol. 6, p. 68.
- [28] https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K112711.pdf
- [29] Arns M, Conners CK, Kraemer HC. *A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis*. Journal of attention disorders, 2012, p. 1087054712460087.
- [30] Gili J. *Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen*. 2000.
- [31] Oleaga L, Lafuente J. *Aprendiendo los fundamentos de la Resonancia Magnética*. Monografía SE-RAM, Editorial Médica Panamericana, 2007, p. 10.
- [32] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *How Does MRI Work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Segunda Edición. Springer. 2008.
- [33] Armony LJ, Trejo MD, Hernández D. *Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas*. Revista Neuropsicología Latinoamericana, 2012, Vol. 4(2), pp. 36-50.
- [34] Sell E. *Resonancia magnética funcional*. Medicina (Buenos Aires), 2007, Vol. 67(1), pp. 661-664.
- [35] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1990, Vol. 87(24), pp. 9868-9872.
-

-
- [36] Arango LC, Crespo FB, Bernardo AM. *Neuroimagen en Psiquiatría*. Psiquiatría Editores, S.L. 2003.
- [37] Proal E, Álvarez SM, Vayá M, Martí BL, Castellanos FX. *Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión*. Revista de Neurología, 2011, Vol. 52(1), pp. S3-S10.
- [38] Greicius M D, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. *Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, Vol. 101(13), pp. 4637-4642.
- [39] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005 Vol.102(27), pp. 9673-9678.
- [40] Proal E, Olvera JG, Blancas AS, Chalita P, Castellanos FX. *Neurobiología del autismo y TDAH mediante técnicas de neuroimagen: divergencias y convergencias*. Revista de neurología, 2013 Vol. 57(0 1), p. S163.
- [41] Hampel H, Carrillo MC. *Alzheimer's disease—modernizing concept, biological diagnosis and therapy*. Gerontology, 2012, Vol. 58(3), pp. 193-288.
- [42] van Eimeren T, Monchi O, Ballanger B, Strafella AP. *Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study*. Archives of neurology, 2009, Vol. 66(7), pp. 877-883.
- [43] Addison PS. *The Illustrated Wavelet Transform Handbook. Introductory Theory and Applications in Science, Engineering, Medicine and Finance*. IOP Publishing. 2002.
- [44] <http://www.mathworks.com/help/wavelet/ref/scal2frq.html>
- [45] <http://www.neurobureau.org/>
- [46] <http://www.nitrc.org/plugins/mwiki/index.php/neurobureau:AthenaPipeline>
- [47] Arbabshirani MR, Plis S, Sui J, Calhoun VD. *Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls*. NeuroImage, 2016, p. 15.



Diagnosis of ADHD children by wavelet analysis

José Gerardo Suárez García, Javier Miguel Hernández López, Eduardo Moreno Barbosa, José Ramos Méndez, and Benito de Celis Alonso

Citation: [AIP Conference Proceedings](#) **1747**, 030003 (2016); doi: 10.1063/1.4954096

View online: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4954096>

View Table of Contents: <http://scitation.aip.org/content/aip/proceeding/aipcp/1747?ver=pdfcov>

Published by the [AIP Publishing](#)

Articles you may be interested in

[Difference between healthy children and ADHD based on wavelet spectral analysis of nuclear magnetic resonance images](#)

AIP Conf. Proc. **1626**, 117 (2014); 10.1063/1.4901373

[SU-E-I-30: Image Analysis in Ultrasonography for Diagnosis of Sjogren's Syndrome Using Dual-Tree Complex Wavelet Transform](#)

Med. Phys. **41**, 136 (2014); 10.1118/1.4887978

[SU-E-I-115: Wavelet Analysis of Ultrasound Image for the Diagnosis of Sjögren's Syndrome](#)

Med. Phys. **39**, 3651 (2012); 10.1118/1.4734832

[On the wavelet formalism for multifractal analysis](#)

Chaos **11**, 858 (2001); 10.1063/1.1423282

[Application of wavelet analysis to machinery diagnosis](#)

J. Acoust. Soc. Am. **93**, 2275 (1993); 10.1121/1.406592

Diagnosis of ADHD Children by Wavelet Analysis

José Gerardo Suárez García^{1, a)}, Javier Miguel Hernández López^{1, b)}, Eduardo Moreno Barbosa^{1, c)}, José Ramos Méndez^{2, d)} and Benito de Celis Alonso^{1, e)}

¹*Faculty of Physics and Mathematics, BUAP, Puebla, Puebla, México.*

²*Department of Radiation Oncology, UCSF, San Francisco, California, USA.*

^{a)}gsuarez.biofis@gmail.com

^{b)}javierh@fcfm.buap.mx

^{c)}emoreno@fcfm.buap.mx

^{d)}Jose.RamosMendez@ucsf.edu

^{e)}Corresponding author: bdca@fcfm.buap.mx

Abstract. The aim of this study was to find a diagnostic method to distinguish children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) from their healthy counterparts. The method presented here was based in the characterization of scalograms that result from applying a Continuous Wavelet Transform (CWT) to blood oxygen level dependent (BOLD) signals. This data was obtained from control and ADHD patients during resting state functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the whole brain. Significant differences between the two study groups were obtained in regions known to be affected by ADHD as well as other less usual regions.

INTRODUCTION

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common psychological disorder in childhood. In Mexico there are at least 1,500,000 children with this disorder¹. It is a chronic condition characterized by symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity, affecting the academic, social and family functioning. Currently the diagnosis is performed clinically and there is not a lab test which confirms or rules out the disorder. It is known that there is a high comorbidity with other psychopathologies making it difficult to diagnose. This causes erroneous inclusion of patients within this disorder. Therefore there is a need to develop new tools to help diagnose this disease with greater certainty. That will help choose a more appropriate and timely treatment, and improve the quality of life of patients.

The proposed method was based on the application of Continuous Wavelet Transform (CWT) analysis to BOLD signals. CWT decomposes the signal into displaced and dilated versions of a finite wave called mother wavelet, which is a mathematical function that separates the data into different frequency components. The CWT has been found to be particularly useful for analysing signals which can best be described as aperiodic, noisy, intermittent, transient and so on², as BOLD signals. One of its main advantages is that it has ability to examine the signal simultaneously in both time and frequency. Wavelet coefficients are the result of applying CWT and measured the correlation between the wavelet (at various scales and locations) and the signal. Scalograms were built from the coefficients and represented the contribution of these to the total energy of the signal as percentage (Fig. 1). At this work we characterized the scalograms.

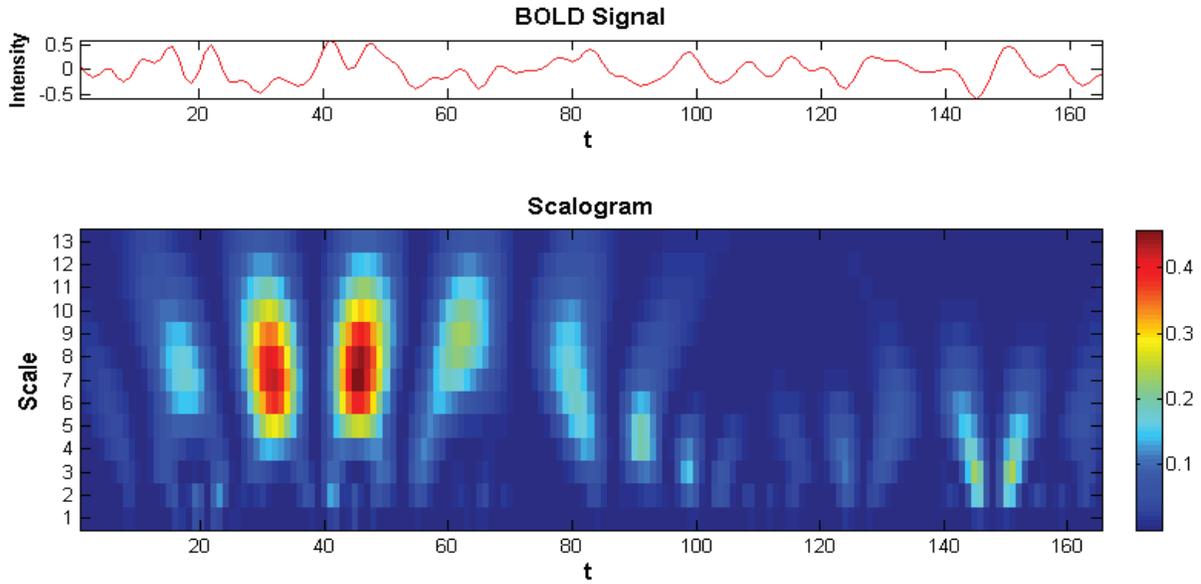


FIGURE 1. BOLD signal and its respective scalogram. BOLD signal had a duration equal to the number of volumes obtained of the brain. Each unit on the t axis equaled two seconds (it equaled to the sampling period of the signal). The scalogram (graph of position (or time) vs. scale) was represented by a color scale which indicated the magnitude of the wavelet coefficients as contribution to the signal energy as a percentage.

METHODS

We used The ADHD-200 Sample database which includes 776 resting-state fMRI and anatomical datasets aggregated across 8 independent imaging sites, 491 of which were obtained from typically developing individuals and 285 from children and adolescents with ADHD³. 180 brain volumes comprising 33 coronal slices covering the whole of the brain were acquired with a Fast Echo-EPI sequence, $TR = 2000$ ms and $TE = 1500$ ms. Anatomical images were acquired with a T1-weighted gradient echo sequence, $TR = 2530$ ms and $TE = 3.25$ ms. A sample of 25 control children and 28 ADHD children of the combined type was studied, being all of them: male, right-handed, aged between 7 and 13 years old and belonging to the New York University Child Study Center volunteers included in The ADHD-200 Sample database. We preprocessed all fMRI data through standard resting state analysis which included: slice time correction, realignment, segmentation and signal noise extraction. Afterwards, BOLD signal variations with time from 116 different brain regions (given by the Automated Anatomical Labelling atlas (AAL)) were extracted and filtered to keep frequencies between 0.01 and 0.1 Hz.

The CWT of BOLD signals and their respective scalograms for each volunteer and each region of the brain were obtained. The Mexican hat, Coiflets 1, Daubechies 2 and Daubechies 3 wavelets were used (Fig. 2). Scale is inversely proportional to frequency according to the expression:

$$f_a = \frac{f_c}{a \cdot \Delta} \quad (1)$$

where f_c is the center frequency of the mother wavelet (0.25 Hz to Mexican Hat, 0.667 Hz to Daubechies 2 and 0.8 Hz to Coiflets 1 and Daubechies 3), a the scale, f_a the frequency associated with the scale and Δ the sampling period of the signal (it equals to $TR = 2000$ ms). Then, the scales used were located in a range corresponding to the frequency range for which the BOLD signal was filtered (between 0.01 and 0.1 Hz). Using a total of 13 different scales, values of the scales used for Mexican hat wavelet ranged from 1 to 13 in steps of 1, for the Daubechies 2 ranged from 3 to 33 in steps of 2.5, and for Coiflets and Daubechies 3 ranged from 4 to 40 in steps of 3.

Characterization of scalograms was done choosing maximums of a row associated to a given scale. Then we performed subtractions between them, averaged them and positioned the scales in ascending order according to the

averages obtained. Thus, the scales located at the initial positions were associated with maximum values whose behavior was more homogeneous compared to those located in late positions. Since we used thirteen different scales, these were placed in thirteen different positions. One, five and ten maximums were used. Frequency, total energy, total energy as a percentage and sum of wavelet coefficients were calculated for each scale. Also from each scalogram the total energy of the corresponding BOLD signal was calculated.

Comparison between groups was performed with Student's t-tests and Wilcoxon rank sum tests for each region of the brain. This was done considering the hemispheres of the brain separately and together.

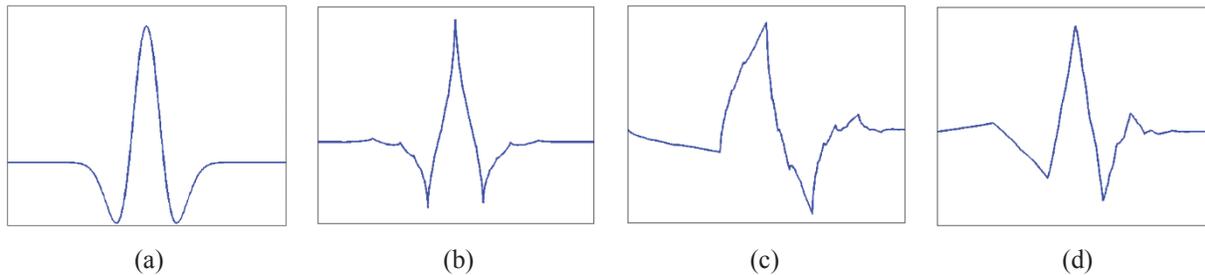


FIGURE 2. Mother wavelets used: (a) Mexican hat, (b) Coiflets 1, (c) Daubechies 2 and (d) Daubechies 3.

RESULTS

The results of statistical tests were presented as figures (Fig. 3) in which the results for the six quantities measured were showed (scales, for each scale its respective frequency, total energy, total energy as percentage and sum of wavelet coefficients; and total energy of the BOLD signal). Results from whole brain (116 regions in total) were showed. A color scale to indicate the p value of the test, with values from 0 to values greater than 0.09 in steps of 0.01, was chosen.

Different figures were obtained for each mother wavelet, each statistical test, each maximum used and at different positions (1, 7 and 13). This gave us a grand total of 72 figures. Figure 3 presents one of our best results. It was obtained using the Daubechies 2 wavelet, applying Wilcoxon tests and with five maximums at position 1. Figure 4 contains the same information as Fig. 3 but with p values varying from 0 to values greater than 0.009 in steps of 0.001. This was done in order to appreciate results of the highly significant range. Both figures show that there are three sets of grouped brain regions with the greater significant differences. These correspond to the sets 5 to 16 (orbitofrontal region), 43 to 58 (calcarine sulcus, lingual gyrus, superior occipital gyrus and postcentral gyrus) and 83 to 94 (temporal pole, crus I and II).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Here we were able to distinguish between ADHD and control groups using CWT analysis of resting state BOLD signals. The regions which showed the most significant differences appeared in the orbitofrontal region, calcarine sulcus, lingual gyrus, superior occipital gyrus, postcentral gyrus, temporal pole, crus I and II. We first argue why the Daubechies 2 wavelet and position 1 were the experimental parameters which provided the best results in our study. We then discuss the neurological implications of the brain regions found to be relevant in our study.

The Wilcoxon rank sum test is a nonparametric test and compares medians while the Student's t test is a parametric test and compares means. On the other hand, as it can be seen in Fig. 2, the Daubechies 2 wavelet is less symmetrical compared to the others. Then, when we did not make an initial assumption about the distribution of data, compared medians instead of means and used a less symmetrical wavelet, we obtained better results. Position 1 corresponded to scales in which maximums of the scalogram had more homogeneous behaviors. Since the full scalogram generally contained few maximums, the row of scalogram whose maximums were more homogeneous, contained small values of scalogram. This implied that the frequency associated to the scale of that row corresponded to one of the less dominant frequencies of the BOLD signal. Thus, greater group differentiation was obtained by comparing the data associated with the less dominant frequencies of the BOLD signals between ADHD and control groups.

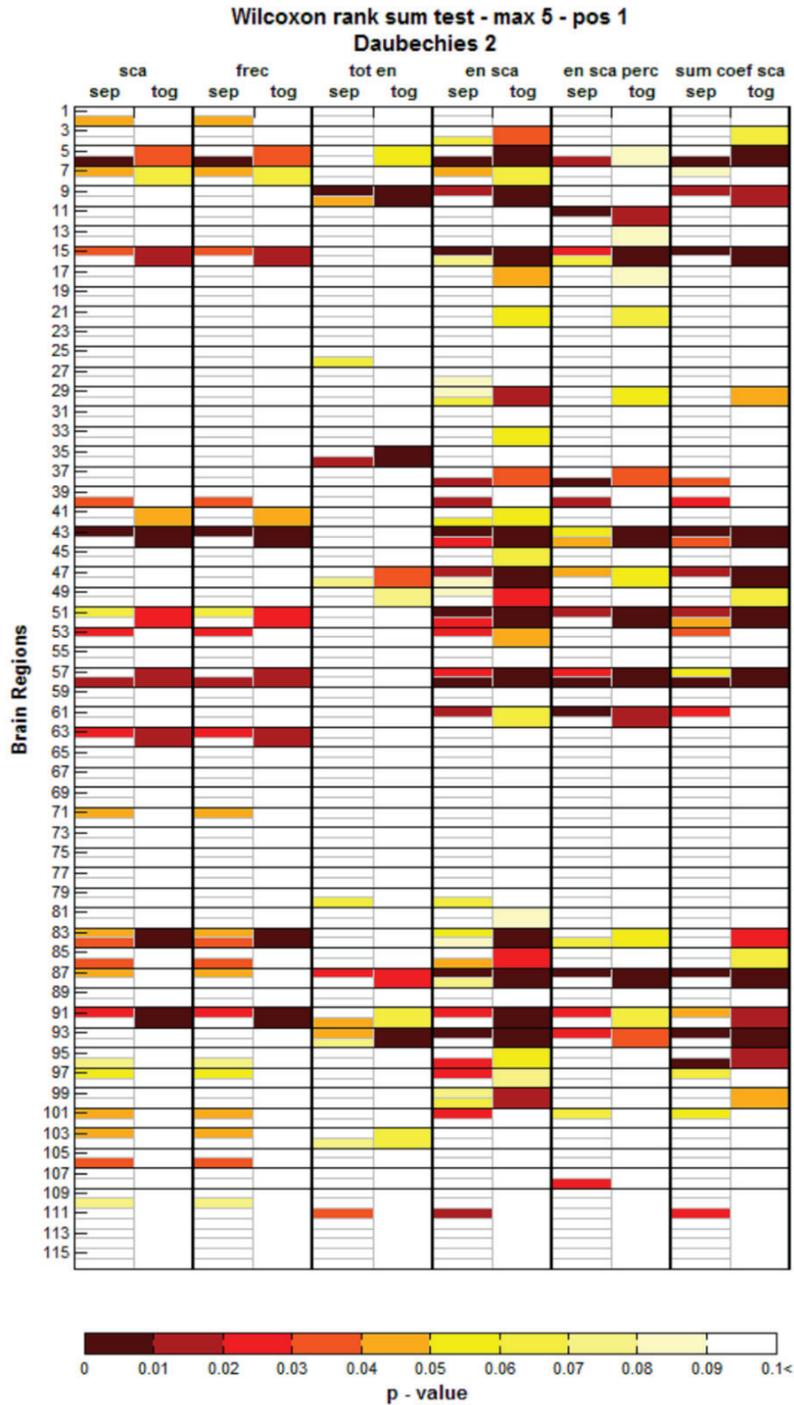


FIGURE 3. Results of Wilcoxon rank sum test between ADHD and control groups for 116 brain regions (rows) using the Daubechies 2 wavelet, five maximums and at position 1. Six columns are displayed for each measured quantity: scale (sca), frequency (freq), total energy of the signal (tot en), total energy of the scale (en sca), total energy of the scale as percentage (en sca perc) and sum of wavelet coefficients (sum coef sca). Each of the six columns is divided into two, the first corresponding to the results considering separate hemispheres (sep) and the second considering together hemispheres (tog). A color scale indicates the p values obtained. It ranges from 0 to 0.09 in steps of 0.01. White colored cells had p values larger than 0.09.

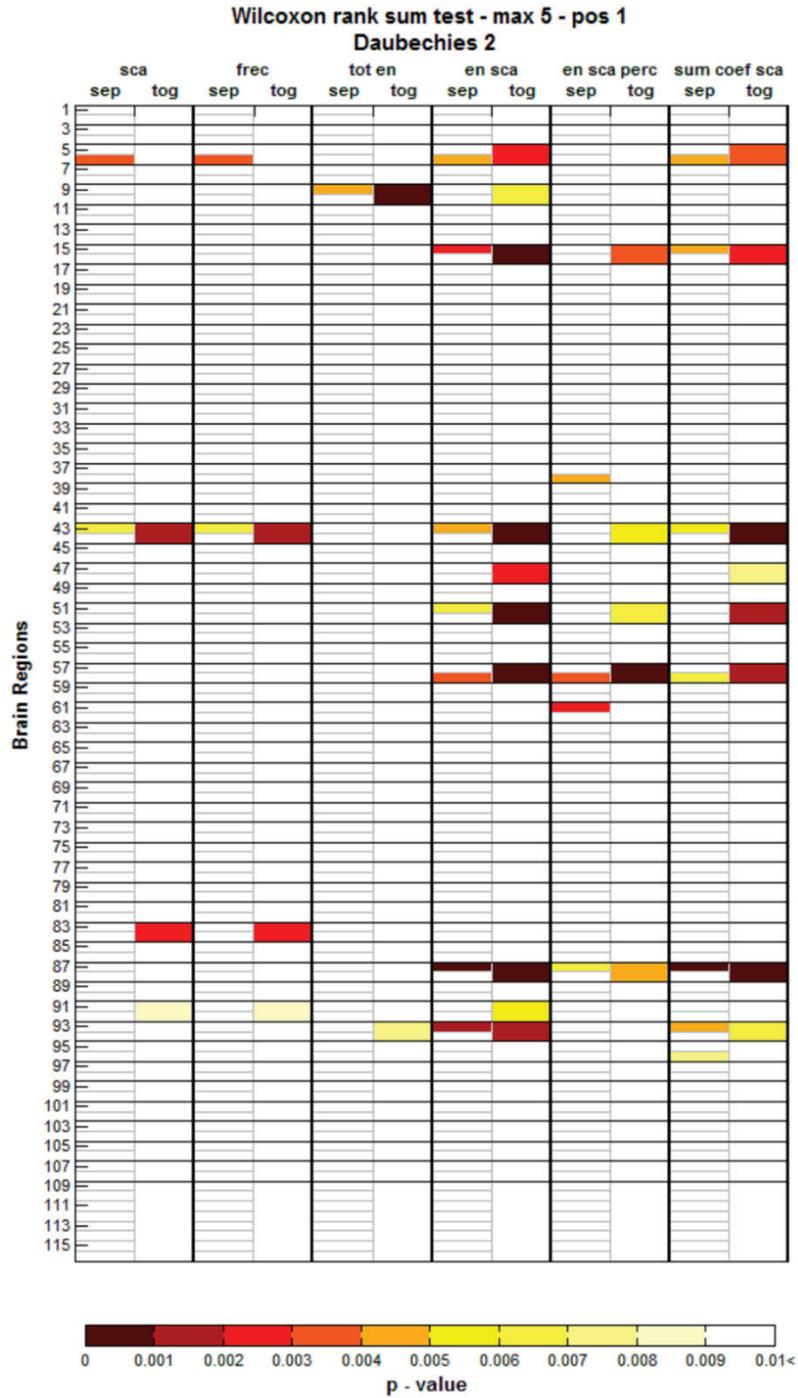


FIGURE 4. Results similar to those shown in Fig. 3 but with p values ranging from 0 to 0.009 in steps of 0.001. White colored cells had p values larger than 0.009.

The first set of regions (5 to 16) corresponded to the orbitofrontal region. This is an important brain region for the processing of rewards and punishments, which is a prerequisite for the complex and flexible emotional and social behaviour⁴. Studies have indicated that this region is affected in patients with ADHD⁵.

The second set of regions (43 to 58) included the calcarine sulcus, lingual gyrus, superior occipital gyrus and postcentral gyrus. The first three regions are related to the visual cortex. A resting state study in children with ADHD found decreased network efficiency in multiple brain regions including visual cortex⁶. Regarding postcentral gyrus (part of the primary somatosensory cortex), one study showed that young children (6 to 8 years old) who showed large attention problems and hyperactivity had a thinner cortex in that region⁷.

The third set (83 to 94) included superior and middle temporal pole, crus I and II (the latter two being part of the cerebellum). With respect to the temporal pole, (involved in multimodal analysis and social and emotional processing⁸), one MRI-based study showed that subjects with ADHD exhibited significantly decreased cortical thickness in the right temporal pole and orbitofrontal cortex relative to healthy subjects⁹. To our knowledge, no study was found specifically relating crus I and crus II to ADHD thus highlighting the significance of our results.

Finally, convergent data from various sources, including neuroimaging, neuropsychological, genetics, and neurochemical studies, have generally implicated fronto-striatal network abnormalities as contributing to ADHD¹⁰, since it is an essential part of the neurophysiological substrate of executive functions. In this work significant differences were found in the frontal region, but no major differences were found in the striatum. In contrast, we found other brain regions to show differential behavior between groups.

REFERENCES

1. J. M. Saucedo, Rev. Fac. Med. UNAM **57**, 14–19 (2014).
2. P. S. Addison, “The Continuous wavelet transform,” in *The Illustrated Wavelet Transform Handbook. Introductory Theory and Applications in Science, Engineering, Medicine and Finance* (IOP Publishing, London, 2002), pp. 1–6.
3. *The ADHD-200 Sample* (Available online: http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200).
4. M. L. Kringelbach and E. T. Rolls, *Prog. Neurobiol.* **72**, 341–372 (2004).
5. S. Itami and H. Uno, *Neuroreport* **13**, 2453–2457 (2002).
6. L. Wang, C. Zhu, Y. He, Y. Zang, Q. Cao, H. Zhang, Q. Zhong and Y. Wang, *Hum. Brain Mapp.* **30**, 638–649 (2009).
7. D. L. Clark, N. N. Boutros and M. f. Mendez, “Temporal lobe: Neocortical structures,” in *The Brain and Behavior. An Introduction to Behavioral Neuroanatomy* (Cambridge University Press, New York, 2010), p. 66.
8. A. Fernández-Jaén, S. López Martín, J. Albert, D. M. Fernández-Mayoralas, A. L. Fernández Perrone, D. Q. Tapia and B. Calleja Pérez, *Psychiatry Res.* **224**, 8–13 (2014).
9. C. Habas, N. Kamdar, D. Nguyen, K. Keller, C. F. Beckmann, N. Menon and M. D. Greicius, *J. Neurosci.* **29**, 8586–8594 (2010).
10. G. Bush, *Neuropsychopharmacology* **35**, 278–300 (2010).