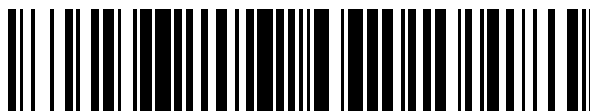


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 929**

51 Int. Cl.:

A61B 5/16 (2006.01)

G16H 10/20 (2008.01)

G16H 50/20 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2014 PCT/GB2014/053298**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2014 E 14796863 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 3065641**

54 Título: **Sistema para evaluar un trastorno de salud mental**

30 Prioridad:

06.11.2013 GB 201319619

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.11.2018

73 Titular/es:

**COGNETIVITY LTD. (100.0%)
2 Royal College Street, Camden
London NW1 0NH, GB**

72 Inventor/es:

**KHALIGH-RAZAVI, SEYED-MAHDI y
HABIBI, SINA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 691 929 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema para evaluar un trastorno de salud mental

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema para evaluar un trastorno de salud mental. Se puede aplicar en particular, pero en modo alguno limitar, al diagnóstico de demencia - en particular (pero no de forma exclusiva) la enfermedad de Alzheimer.

10

Antecedentes de la invención

15 Los trastornos de salud mental afectan a muchas personas alrededor del mundo. Entre tales trastornos, la demencia es particularmente común entre las personas de edades avanzadas. De acuerdo con las estadísticas recientes, 800.000 persona solamente en el Reino Unido (de acuerdo con la Sociedad de Alzheimer) y 36 millones en todo el mundo (de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud) tienen demencia en la actualidad, con los números duplicándose cada 20 años. Una de cada tres personas con aproximadamente la edad de 65 terminará su vida con demencia. Un 46 % de personas con demencia que viven en el Reino Unido nunca reciben un diagnóstico. En el Reino Unido las listas de espera clínica en la memoria del Servicio Nacional de Salud tienen un promedio de seis meses (hasta 18 meses), y la realización del proceso de diagnóstico completo dentro de la clínica normalmente necesita otros seis meses. Por lo tanto, para aliviar la carga y reducir las listas de espera para tales clínicas, se desea poder diagnosticar la demencia de una forma rápida y fácil.

25 Además, los cambios cerebrales que subyacen a la enfermedad de Alzheimer se desarrollan durante un periodo de al menos 20-30 años antes del inicio de los síntomas. El diagnóstico menudo no se realiza completamente, o se hace muy tarde en el proceso, momento en el cual todos los síntomas de deterioro cognitivo, discapacidad y de comportamiento pueden ser muy notables. Por lo tanto existe un deseo de adelantar el tiempo en el que se puede realizar el diagnóstico. Al hacerlo de este modo, se espera que los tratamientos futuros puedan atacar la enfermedad en sus etapas iniciales, antes de que se haya producido el daño cerebral o declive mental irreversibles.

30 Además, el impacto de un diagnóstico de demencia depende en gran medida de cómo se hace y se imparte. La evidencia sugiere que cuando las personas con demencia y sus familias están bien preparadas y apoyadas, los sentimientos iniciales de conmoción, ira y tristeza se equilibran con una sensación de tranquilidad y atribución de poder. Por lo tanto, el diagnóstico temprano de la demencia es deseable, para permitir que las personas con demencia puedan planificar con anticipación, mientras que todavía tienen la capacidad de tomar decisiones importantes sobre su atención futura. Además, ellos y sus familias podrán recibir información práctica, asesoramiento y apoyo oportunos. Solo a través de la recepción de un diagnóstico pueden acceder a terapias farmacológicas y no farmacológicas disponibles que pueden mejorar su conocimiento y mejorar su calidad de vida. Y pueden, si lo desean, participar en la investigación en beneficio de las generaciones futuras.

35 40 En el Reino Unido, la especialidad principal que ha evolucionado para diagnosticar y tratar a las personas con demencia es la psiquiatría de la vejez. Sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento también pueden ser llevados a cabo por un geriatra (por ejemplo, si hay una enfermedad física aguda simultánea que requiera ingreso en un hospital general), un neurólogo, un psiquiatra adulto, un psiquiatra de enlace, un neuropsiquiatra (por ejemplo, cuando la persona es relativamente joven) o un médico de cabecera (GP) (cuando el médico de cabecera (GP) tiene una habilidad o interés particular en el área). Aunque las familias proporcionan la mayoría de los cuidados que reciben las personas con demencia, la atención médica profesional puede ser vital para la persona y su familia. Una falta de diagnóstico significa una falta de tratamiento específico y atención a la demencia. El diagnóstico es la puerta de acceso para la atención.

45 50 La demencia se diagnostica convencionalmente cuando se ha producido un deterioro cognitivo progresivo, y esto ha tenido un impacto notable en la capacidad de una persona para realizar importantes actividades cotidianas. Es un diagnóstico clínico, respaldado por ensayos neuropsicológicos cuidadosos, un historial del paciente (deterioro subjetivo en la memoria y otras funciones cognitivas) y de un informante clave (signos objetivos que sugieren deterioro cognitivo, y evidencia de impacto en la vida social y/o laboral). La formación de neuroimágenes se usa, cuando esté disponible, para excluir otras causas orgánicas de deterioro cognitivo, y para proporcionar información que respalde la definición de subtipo. Se pueden hacer otros ensayos para descartar otras causas de cambios cognitivos tales como enfermedad tiroidea, deficiencias de vitaminas o infección.

55 60 Sin embargo, incluso con las técnicas avanzadas existentes, las tasas de diagnóstico de demencia son muy bajas. De las 800.000 personas que viven con demencia en el Reino Unido, menos de la mitad han recibido un diagnóstico. Sin un diagnóstico, a los pacientes se les niega el acceso a apoyo, información y posibles tratamientos que pueden ayudarlos a vivir bien y, a medida que su afección se desarrolla, es probable que el servicio de salud tenga un coste más elevado para el tratamiento. También se muestra que la tasa de diagnóstico varía radicalmente de una ubicación geográfica a otra (de un 35 % en el suroeste de Inglaterra, a más de un 70 % en partes de Escocia e Irlanda del Norte). Esto resalta aún más las faltas de eficacia en el proceso de diagnóstico existente.

65

De forma análoga, en Estados Unidos, la demencia es la sexta causa de muerte más común, con un coste para la economía de 216 mil millones de dólares americanos en 2012. Para 2019, más de 100 millones de estadounidenses tendrán más de 50 años. Aproximadamente 1 de cada 8 desarrollará demencia con la edad de 65 (Asociación de Alzheimer 2012). A pesar del mito común de que no se puede hacer nada por los pacientes afectados, ahora se ha demostrado que los síntomas de la enfermedad se pueden retrasar durante años si la medicación se inicia antes de la fase progresiva. Además, los últimos estudios muestran que la enfermedad se podía curar posiblemente si se diagnosticara en una etapa temprana de desarrollo conocida como deterioro cognitivo leve (MCI).

Más de cinco millones de estadounidenses tienen la enfermedad de Alzheimer en la actualidad. Para 2050, casi 14 millones (13,8 millones) de estadounidenses podrían vivir con la enfermedad, a menos que los científicos desarrollen nuevos enfoques para prevenirla o curarla.

En todo el mundo, se cree que casi 36 millones de personas viven con la enfermedad de Alzheimer u otras demencias. Para el año 2030, si no se descubre ningún avance, observaremos un aumento hasta casi 66 millones. Para 2050, las tasas podrían superar los 115 millones.

Se prevé que los pagos totales por atención médica, atención a largo plazo y atención de hospicio para personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias aumenten de 200 mil millones de dólares americanos en 2012 a 1,1 mil millones de dólares americanos en 2050 (en dólares de 2012). Este aumento radical incluye un aumento de seis veces en el gasto del gobierno y un aumento de cinco veces en gastos varios.

Las personas que tienen la enfermedad de Alzheimer necesitan que otras personas los cuiden, y muchas de las personas que brindan atención no reciben pago por su tiempo y servicios. Por ejemplo, más de 15 millones de estadounidenses brindan atención no remunerada a alguien con enfermedad de Alzheimer o demencia. Los cuidadores no remunerados suelen ser familiares inmediatos u otros familiares y amigos. En 2011, estas personas proporcionaron un cálculo estimado de 17,4 mil millones de horas de cuidados no pagados, una contribución valorada en más de 210 mil millones de dólares americanos.

La mayor parte de las publicaciones en este campo se centran en los ensayos de memoria. Se han hecho algunos intentos para ver los tiempos de respuesta. Por ejemplo, el documento WO02078536A1 analiza los ensayos de tiempo de respuesta en imágenes visuales para AD y otras afecciones. El documento US2002072859A1 se refiere a un ensayo para el inicio de la demencia usando imágenes visuales. También menciona la fatiga. El documento WO2004060164A1 desvela un ensayo que incluye un estímulo de ensayo, enmascaramiento, respuesta del usuario; percepción de características y tiempo de respuesta. Los datos se crean primero en un usuario a través de la repetición y luego se determina el deterioro cognitivo. Otros sistemas de ensayo de acuerdo con el estado de la técnica se describen por ejemplo en las publicaciones de solicitud de patente US 2003/0233032 y WO 2004/027734, y en Mirzai Amin *et al*: "Predicting the human reaction time based on imagen natural statistics in a rapid categorization task", Vision Research, vol. 81, páginas 36-44, ISSN: 0042-6989, DOI: 10.1016/J.VISRES.2013.02.003.

Por lo tanto, a la vista de los problemas que se ha mencionado anteriormente, el presente trabajo busca una manera de proporcionar una forma para detección temprana de la demencia. De forma sorprendente, los inventores han encontrado que el uso de imágenes naturales permite la detección temprana de la demencia, antes de la aparición de síntomas de pérdida de memoria.

Sumario de la Invención

De acuerdo con la invención se proporciona un sistema para evaluar un trastorno de salud mental en un sujeto humano como se especifican las reivindicaciones. Las expresiones "imagen natural" o "imagen de ensayo natural" Como se usa en el presente documento se refiere a imágenes (por ejemplo, fotografías) o figuras de escenas naturales tales como animales, en oposición a figuras o imágenes puramente abstractas o realizadas por el hombre Tales como líneas rectas o puntos. Al sujeto se le puede proporcionar una tarea de clasificación rápida, es decir, se requiere que el sujeto responda rápidamente a su respuesta de clasificación (selección de categoría, que es la respuesta del sujeto así una imagen de ensayo satisface o no el criterio de clasificación determinado previamente). El procesador de control se configura para hacer que el dispositivo de presentación produzca la presentación de la imagen del ensayo durante un período de tiempo del orden de 10 ms, seguido por una pantalla en blanco durante un período de duración del orden de 10 ms, seguido de una enmascaramiento con ruido durante un periodo de duración del orden de 100 ms o más largo.

En una realización preferente, el procesador de control se configura para hacer que el dispositivo de presentación produzca la presentación de cada imagen del ensayo durante 12,5 ms, seguido de una pantalla en blanco durante un periodo de tiempo de longitud variable, seguido de un enmascaramiento con ruido. La pantalla en blanco se presenta preferentemente durante un periodo de tiempo de longitud variable entre 11,9 ms y 13,1 ms (es decir $12,5 \pm 0,6$ ms) Después de cada imagen de ensayo. Sin embargo, en realizaciones alternativas, en su lugar se pueden usar diferentes periodos de tiempo.

En las realizaciones preferentes en el momento actual, el procesador de control se configura para hacer que el dispositivo de presentación presente 1/f o ruido 'rosa' como el enmascaramiento con ruido. Sin embargo, en otras realizaciones después de cada imagen de ensayo se pueden usar otros tipos de ruido o efectos de enmascaramiento.

5 En las realizaciones preferentes en el momento actual el criterio de clasificación determinado previamente es si la imagen incluye un animal. Se ha encontrado que esto es particularmente eficaz con un criterio para someter a ensayo la capacidad de procesamiento mental del sujeto, así como sus habilidades motoras cuando se proporciona una respuesta, acoplando un gran volumen de corteza cerebral incluyendo las zonas afectadas en las etapas iniciales del trastorno de salud mental.

10 Preferentemente el procesador de control se configura para hacer que el dispositivo de presentación presente un total de aproximadamente 500 imágenes de ensayo al sujeto durante el transcurso de un ensayo.

15 En ciertas realizaciones el procesador de datos se puede configurar para comparar los datos de respuesta procesados con datos de referencia obtenidos sometiendo a ensayo previamente a sujetos sin el trastorno de salud mental y sujetos con el trastorno de salud mental.

20 Como alternativa, o además, el procesador de datos se puede configurar para comparar los datos de respuesta procesada con los datos de referencia predichos o calculados obtenido realizando análisis estadístico en una o más de las imágenes de ensayo usadas. Esto permite que el presente proceso se pueda extender para su uso con imágenes naturales que previamente no se han usado en sujetos "sanos" o "no sanos" conocidos.

25 El análisis estadístico se puede usar para obtener una medición de la complejidad de una imagen de ese tipo, que se puede usar para obtener tiempos de reacción predichos o calculados para esa imagen. En las realizaciones preferentes en la actualidad el análisis estadístico tiene en cuenta uno o más de entropía, distribución de Weibull y/o análisis de Fourier de las imágenes de ensayo.

30 En las realizaciones preferentes en la actualidad el procesador de datos se configura para procesar el conjunto de datos de respuesta con el fin de producir un vector de tiempos de reacción con respecto al sujeto, y para comparar dicho vector con grupos de vectores de ese tipo representativos de sujetos sanos y no sanos. El presente método puede incluir una fase de recogida de datos inicial ("entrenamiento"), que incluye la recogida y análisis de datos de "entrenamiento" usando sujetos sanos o no sanos conocidos. En las realizaciones preferentes en la actualidad, para sujetos sanos conocidos, los datos del tiempo de reacción de respuesta se usan para crear un grupo de resultados. Los diferentes grupos de resultados se reservan preferentemente para sujetos sanos o no sanos. Un modelo de regresión lineal también se puede ajustar entre tiempos de reacción y cada una de las estadísticas de imágenes.

40 Después de la recogida de datos opcional e inicial o fase de "entrenamiento" que se ha descrito anteriormente, es preferente que el método incluya la medición de tiempos de reacción de respuesta de sujetos candidatos individuales. Basándose en los patrones de tiempos de reacción, el método discrimina preferentemente en tres sujetos sanos con respecto a no sanos (es decir, los que tienen demencia o los que no la tienen, incluyendo AD, incluyendo discriminación de inicio temprano). El método también puede incluir aprendizaje con máquina. Por ejemplo, después de obtener datos a partir de un nuevo sujeto candidato, estos datos se pueden añadir al grupo aplicable de sujetos sanos o no sanos obtenido a partir de la fase de "entrenamiento". Esto permite que el método aumenta de forma progresiva el cuerpo de datos contra el cual se pueden evaluar los futuros sujetos candidatos.

45 También se proporciona una base de datos de información del paciente. La base de datos es preferentemente anónima, por ejemplo con el fin de cumplir los reglamentos locales. La base de datos puede ser tal como se describe en el presente documento. por lo general puede incluir tiempos de respuesta e información sobre si el paciente era sano o no.

50 En las realizaciones preferentes en la actualidad, la estadística de imagen natural puede predecir tiempos de reacción con respecto a nuevas imágenes.

En las realizaciones preferentes en la actualidad, la estadística de imagen natural se puede usar para construir patrones de correlaciones (grupos) entre tiempos de reacción y estadística de imágenes. Estos patrones a continuación se pueden usar para clasificar participantes como sanos o no sanos.

55 En las realizaciones preferentes en la actualidad, la estadística de imagen natural puede predecir tiempos de reacción para nuevas imágenes. Estos se pueden usar para construir patrones de formaciones (grupos) entre tiempos de reacción y estadística de imágenes. Como se ha mencionado anteriormente, estos patrones se pueden usar a continuación para clasificar participantes como sanos o no sanos.

60 El procesador de control y el procesador de datos se pueden proporcionar dentro de un solo dispositivo de procesamiento (por ejemplo, un ordenador personal). Como alternativa el procesador de control se puede proporcionar dentro de un primer dispositivo de procesamiento (por ejemplo, un ordenador terminal), y el procesador de datos se puede proporcionar dentro de un segundo dispositivo de procesamiento (por ejemplo, un servidor remoto). En tal caso, el servidor remoto se puede configurar para enviar detalles de su evaluación al ordenador terminal.

65 El sistema puede comprender adicionalmente un dispositivo de almacenamiento de datos en comunicación con el procesador de datos, para almacenar los resultados producidos.

El procesador de datos se puede configurar para añadir a los datos de referencia los datos de respuesta obtenidos con respecto al sujeto, una vez que se ha diagnosticado la salud mental del sujeto.

En ciertas realizaciones el dispositivo de almacenamiento de datos se puede configurar para almacenar múltiples casos de resultados obtenidos en el tiempo de un sujeto dado. De este modo, el sistema puede realizar análisis de tendencia de los resultados obtenidos del sujeto dado con el tiempo, por ejemplo para detectar el inicio del trastorno de salud mental.

En ciertas realizaciones el trastorno de salud mental es demencia - en particular, enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en realizaciones alternativas se pueden detectar otros trastornos de salud mental. En el presente documento se proporcionan ejemplos adicionales. El método se realiza preferentemente de una vez o de una forma unitaria. Esto es distinto de cuando los elementos del ensayo se usan por separado y sin correlación entre ellos.

De acuerdo con Un segundo aspecto que no forma parte de la invención se proporciona un método informático para evaluar un trastorno de salud mental en sujeto humano, el método comprendiendo: presentación de una serie de imágenes de ensayo naturales al sujeto; recepción de la entrada de respuesta del sujeto, después de la presentación de cada imagen de ensayo, así como si la imagen de ensayo satisface o no un criterio de clasificación determinado previamente; medición de la duración del tiempo desde cuando cada imagen de ensayo se presenta inicialmente con respecto a cuando el sujeto recibe la entrada de respuesta correspondiente; generación de un conjunto de datos de respuesta incluyendo los tiempos de respuesta con respecto a cada una de las imágenes de ensayo; y procesamiento del conjunto de datos de respuesta y comparación de los datos de respuesta procesados con datos de referencia para evaluar si el sujeto tiene o no, o tiene la probabilidad de desarrollar, el trastorno de salud mental.

De acuerdo con un tercer aspecto que no forma parte de la invención, se proporciona un método para tratar un trastorno de salud mental en un sujeto, que comprende evaluar un sujeto como se desea en el presente documento y tratar el sujeto si fuera apropiado. Por ejemplo, para un sujeto del cual se determina que está en riesgo que tiene demencia o demencia en etapa inicial, el tratamiento puede ser administrar fármacos, tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, o sometería tratamiento no farmacológico tal como terapia de potenciación cognitiva.

De acuerdo con un cuarto aspecto que no forma parte de la invención, se proporciona un programa informático o conjunto de códigos de instrucción que, cuando son ejecutados por un procesador, hace que el procesador funcione como el procesador del primer aspecto de la invención, y/o para implementar el método del segundo aspecto de la invención.

De acuerdo con un quinto aspecto que no forma parte de la invención se proporciona un medio de lectura informática o señal de vehículo físico que codifica un programa informático o conjunto de código de instrucciones de acuerdo con el tercer aspecto de la invención.

De acuerdo con un sexto aspecto que no forma parte de la invención se proporciona un dispositivo para evaluar un sujeto de acuerdo con la invención. El dispositivo puede ser como se describe en el presente documento. Puede ser una tablet o smartphone. El dispositivo por lo general comprenderá una pantalla configurada para presentar una serie de imágenes de ensayo naturales al sujeto; una entrada mediante la cual el sujeto puede entrar una respuesta, después de la presentación de cada imagen de ensayo, tanto si la imagen de ensayo satisface o no Un criterio de clasificación determinado previamente; y un procesador de control configurado para controlar el dispositivo de presentación de las imágenes de ensayo por la pantalla.

El dispositivo se puede comunicar con un servidor para medir la duración de tiempo de cuando cada imagen de ensayo se presenta inicialmente a cuando entre la correspondiente respuesta del sujeto, y para generar un conjunto de datos de respuesta que incluyen los tiempos de respuesta con respecto a cada una de las imágenes de ensayo. Como alternativa, el dispositivo puede medir esto por sí mismo y comunicarse con un servidor que genera un conjunto de datos de respuesta que incluyen los tiempos de respuesta con respecto a cada una de las imágenes de ensayo. Opcionalmente, la generación de un conjunto de datos de respuesta se puede producir en el propio dispositivo. De forma análoga, el procesador de datos (configurado para procesar el conjunto de datos de respuesta y para comparar los datos de respeto procesados con datos de referencia para evaluar si el sujeto tiene o no, o es probable que desarrolle, el trastorno de salud mental) puede estar en un servidor separado o en el propio dispositivo.

Breve descripción de las figuras

A continuación se describirán realizaciones de la invención, solo a modo de ejemplo, y con referencia a las figuras en las que:

La Figura 1 ilustra un procedimiento a modo de ejemplo para una tarea de clasificación de imágenes informáticas;

La Figura 2 ilustra ejemplos de imágenes naturales de "animal" y "no animal" usadas en una tarea de clasificación de imágenes informáticas;

La Figura 3 ilustra un procedimiento general para la recogida y análisis de datos de entrenamiento;

La Figura 4 ilustra la correlación de los resultados obtenidos de un sujeto candidato con los resultados de los datos de entrenamiento;

La Figura 5 ilustra una visión general de un proceso de cálculo de un vector de estadística de imágenes;
 La Figura 6 ilustra con más detalle el proceso de cálculo de un vector de estadística de imágenes; y
 La Figura 7 es un diagrama de arquitectura de red que ilustra el flujo de datos entre diversos centros de ensayo y análisis de datos basados en la red e instalaciones para almacenamiento de datos.

5 Descripción detallada de realizaciones preferentes

Las presentes realizaciones representan las mejores formas conocidas por los solicitantes para poner en práctica la invención. Sin embargo, no son las únicas formas en las que esto se puede conseguir.

10 La invención se puede usar para diagnosticar y distinguir diversas formas de demencia, incluyendo demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencias degenerativas frontotemporales (por ejemplo, enfermedad de Pick, de generaciones ganglionares corticobasales, Y demencia frontotemporal), enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt Jakob, enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebrovascular, traumatismo craneal, y abuso de sustancias). Las enfermedades de Parkinson o de Huntington son preferentes en algunas realizaciones. La AD es particularmente preferente en algunas realizaciones.

Visión general

20 Los estudios tempranos han sugerido que el tiempo de reacción de respuesta normalmente se ve influido por diferentes tipos de enfermedades cerebrales (Gordon y Carson, 1990; Jahanshahi *et al.*, 1992; Knopman y Nissen, 1991; Rinehart *et al.*, 2001). Esto sugiere que los patrones de tiempos de reacción se pueden usar con fines de diagnóstico.

25 Ya se ha mostrado que el tiempo de reacción de sujetos sanos está correlacionado con las propiedades estadísticas de las imágenes naturales (Mirzaei *et al.*, Vision Research 81, 2013). Los inventores podrían esperar la observación de diferentes patrones de formaciones para sujetos sanos con respecto a los que están en las etapas iniciales de la enfermedad.

30 El documento WO02078536A1 No desde la nada con respecto al uso de imágenes naturales tales como animales. En el documento US2002072859A1, no se mencionan imágenes naturales, y los estímulos que se usan son puntos aleatorios simples, en oposición a imágenes naturales. La tarea del sujeto es diferente de la que presentan los inventores. En la presente invención, es preferente una tarea de clasificación rápida. Por ejemplo, los inventores presentan imágenes en el orden de solamente 10 ms en algunas realizaciones. Por el contrario, sin embargo, en el documento US2002072859A1 la tarea es una búsqueda visual para encontrar la diana en el sistema de presentación. Este documento también es silencioso sobre los beneficios suplementarios del enmascaramiento.

35 El documento WO2004060164A1 las la AD muy al final, pero se trata de un documento viejo en este campo de rápida evolución, publicado en un momento en el cual los ensayos de memoria eran populares. Hasta la presente invención, la detección de AD a través de tiempos de reacción de respuesta no se ha sometido a ensayo experimentalmente sola. Se han usado métodos de tiempo de reacción de respuesta sencillos en conjunto con otros ensayos, pero no solos como un ensayo unificado como proporcionan los inventores. Además, este documento no desvela el uso de 'imágenes de ensayo naturales' ni el uso de estadística de imágenes naturales. El análisis estadístico que usan los inventores, por ejemplo la medición de la entropía de un estímulo de imagen natural, solamente se puede aplicar a imágenes naturales, y no se puede aplicar a simples imágenes de grupos de líneas como los que se usan en esta publicación. La medición de una entropía de ese tipo (en la imagen de ensayo) es preferente. También son referentes otros análisis estadísticos de la imagen de ensayo.

40 45 Vision Research 81 (2013) desde la el uso de 'imágenes de ensayo naturales', pero solamente con respecto a tiempos de respuesta en general. Este fue el primer artículo para examinar imágenes naturales, pero no hay nada sobre lo cual esto se pueda aplicar en un entorno médico, dejando solo a cualquier mención de una patología, incluyendo demencia o AD. La enseñanza de este documento no se puede aplicar a la técnica con respecto a la demencia o a la AD porque la estadística de imagen aplicada en este artículo solamente se puede usar en imágenes naturales y no en las imágenes de dibujo de líneas o puntos aleatorios usados en la técnica de demencia.

De los inventores tienen dos aplicaciones preferentes y separadas de estadística de imagen natural:

- 55
- 1) una que es para predecir tiempos de reacción para nuevas imágenes; y
 - 2) para construir patrones de correlaciones entre tiempos de reacción y estadística de imagen, y a continuación usar estos patrones para clasificar participantes como sanos o no sanos. Por supuesto, éstas también se pueden usar en combinación.

60 El primer punto se usó en un contexto de tratamiento no médico en el artículo Vision Research 81 (2013). Sin embargo, el segundo punto no se usó ni mencionó en absoluto en ese artículo. Los métodos de regresión y los métodos de aprendizaje con máquina (incluyendo las formaciones de grupos) usados en este segundo punto son muy diferentes del análisis en ese artículo.

65 Como tal, el uso de imágenes naturales tiene mérito porque los inventores han mostrado que pueden ayudar en la detección temprana de la demencia, antes del inicio de los síntomas de pérdida de memoria.

Por imágenes naturales los inventores hacen referencia a imágenes (por ejemplo, fotografías) o figuras de escenas naturales, en oposición a figuras o imágenes simplemente abstractas a las que nuestro sistema visual no se expone muy a menudo. Hablando en términos técnicos, en el presente trabajo, un conjunto de imágenes naturales consiste en imágenes que tienen una estructura estadísticamente similar a las cuales está adaptado el sistema visual humano. Los ejemplos también pueden incluir fotografías tomadas a partir de escenas tales como una jungla, una calle, edificios y así sucesivamente. Aunque algunas de estas pueden ser creadas por el hombre, estas imágenes son distintas de las figuras de líneas en 2 dimensiones que no son tipo de las escenas hubo imágenes que el sujeto observará por lo general en su vida. Se puede decir que el ojo (realmente el cerebro) está "programado" para reconocer estas imágenes. Las imágenes se pueden describir con imágenes de cada día.

Un ejemplo preferente de una tarea de clasificación es responder a "animal" o "no animal". En otras realizaciones el elemento animal en el presente documento se puede sustituir por otros artículos naturales tales como una cascada para proporcionar una tarea de clasificación que es responder a "cascada" o "no cascada". Del mismo modo, el elemento se puede sustituir por un árbol, una flor, una cara, o así sucesivamente.

La tarea de clasificación puede ser una tarea de clasificación con dos elecciones forzadas. En la presente, al sujeto se le pide que diga (indique) si un objeto específico existe (es decir, se reconoce) en la imagen, o no.

En el presente trabajo, los inventores han desarrollado un ensayo basado en tarea de clasificación rápida psicofísica computarizada usando imágenes naturales. El ensayo computarizado psicofísico diseñado de los inventores acopla un gran volumen de corteza cerebral, principalmente la corteza visual que también se sabe que está afectada en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer (Armstrong, 2012; Brewer y Barton, 2012; Mentis *et al.*, 1996). Con el trabajo actual los inventores prevén que son capaces de detectar la enfermedad incluso antes del inicio de los síntomas de pérdida de memoria.

Durante una fase inicial de recogida de datos de "entrenamiento", a los sujetos sanos conocidos (es decir, personas sin enfermedad de Alzheimer, como sujetos de "control") y sujetos con deterioro cognitivo leve que se sabe que están en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer se les pide que hagan el ensayo computarizado, en el que se les presenta un conjunto diverso de imágenes naturales y se les pide que clasifiquen cada imagen tan pronto como lo podrán hacer una forma precisa y posible presionando los botones pertinentes sobre un teclado. (En el presente documento los sujetos en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer se pueden denominar sujetos "no sanos"; esta terminología se usa simplemente como una forma de diferenciar tales personas de las que no tienen la enfermedad de Alzheimer, y no implica ninguna otra falta de enfermedad física o mental). Los resultados de esta fase de recogida de datos iniciales se analizan para obtener dos patrones distintos de tiempos de reacción de respuesta, para los sujetos sanos y no sanos. Se pueden desarrollar modelos en consecuencia basándose en los tiempos de reacción de los sujetos sanos y no sanos en Arcadia de clasificación. Por lo tanto, al final del proceso, los inventores tienen dos modelos – uno que se puede usar para predecir el tiempo de reacción de los sujetos sanos, y otro que se puede usar para predecir el tiempo de reacción de los sujetos no sanos.

Basándose en estos tiempos de reacción predichos con respecto al conjunto de imágenes diversas, en posteriores ensayos de individuos candidatos, usando el mismo procedimiento de ensayo, los inventores pueden clasificar cada individuo en la categoría con la que su tiempo de reacción se correlaciona en mayor medida. Por ejemplo, si sus tiempos de reacción se están más correlacionados con los patrones de tiempos de reacción de sujetos sanos, entonces se clasificará como sano. Por otro lado, si sus tiempos de reacción están más correlacionados con los patrones de tiempos de reacción de sujetos sanos, entonces se clasificará como no sano (es decir, en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer). De este modo, es posible diagnosticar si un individuo está o no en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer. Es importante indicar que todas estas comparaciones entre sujetos sanos y no sanos se realizan a través de los que están dentro del mismo grupo de edades. Por ejemplo, un sujeto candidato con una edad entre 50 y 60 se compara contra sujetos sanos y los sanos en el mismo grupo de edades.

Proceso de ensayo psicofísico

Los inventores desarrollaron sus ensayos psicofísicos en una habitación oscura, que minimiza la posibilidad de distracción del sujeto. En cada ensayo el sujeto se sienta a una distancia de 0,5 m de una pantalla de ordenador (tasa de refresco del monitor de 80 Hz).

Como se ilustra en la Figura 1, en cada ensayo se presenta una serie de imágenes naturales individuales en escala de grises (por ejemplo, 10, 18 etc.) en el centro de la pantalla del ordenador (~7° X 7° de ángulo visual) con respecto al sujeto, cada imagen durante 12,5 ms. En las realizaciones preferentes en la actualidad, cada imagen natural 10, 18 incluye ya sea un animal o una fotografía de algo distinto a un animal (es decir, un "no animal"). Cada imagen natural va seguida por una pantalla en blanco 12, 20 durante 12,5 ± 0,6 ms como un intervalo interestímulo (ISI). Un enmascaramiento con ruido (imagen con ruido de 1/f) 14, 22 de duración de 100 ms aparece al final de cada ISI. (El ruido 1/f también se conoce como ruido "rosa", que es una señal para la cual el espectro de potencia es inversamente proporcional a la frecuencia f). Es importante indicar que el de ISI varía de forma aleatoria en

aproximadamente ± 0.6 ms para evitar la adaptación de los sujetos. La asincronía en el inicio del estímulo (SOA) es de aproximadamente 25 ms (12,5 ms para la presentación de imágenes, seguido de un ISI de $12,5 \pm 0,6$ ms).

Como una tarea, se instruye al sujeto para que responda de forma tan rápida y precisa como sea posible, después de la presentación de cada imagen natural, así como si la imagen presentada satisface un criterio basado en la clasificación determinado previamente. En las realizaciones preferentes en el momento actual, la tarea es determinar si cada imagen presentada contiene un animal o un no animal (es decir, un denominado "distractor"). Como respuesta a cada imagen, se requiere que el sujeto presione en el teclado del ordenador ya sea una tecla designada como SI, si la imagen contiene un animal, o una tecla designada como NO, si la imagen no contiene un animal. Para cada imagen, la duración exacta del tiempo desde el cual la imagen aparece en primer lugar con respecto a cuando el sujeto presiona la tecla SI o NO se registra como su tiempo de reacción de respuesta con respecto a esa imagen. Esto se repite después de presentar cada imagen en la serie, con el sujeto presionando de forma ideal la tecla de SI o NO antes de que la imagen se sustituya por la pantalla en blanco. Por lo tanto, los presentes ensayos no pretenden principalmente evaluar la memoria del sujeto como tal (es decir, su capacidad para recordar lo que se muestra en la imagen, antes de que se quede en blanco), sino que en su lugar evalúa su capacidad para procesar mentalmente lo que se muestra en la imagen (es decir, si la imagen satisface o no el criterio de clasificación determinado previamente) y cuánto tiempo les lleva procesar el contenido de la imagen. El proceso del ensayo es el mismo para sujetos sanos y no sanos; al final para todos los sujetos, los inventores tienen respuestas a cada imagen (SI o NO) más el tiempo de reacción.

En la Figura 1, las pantallas 16 y 24 indican un periodo de fijación en el cual el sistema espera la respuesta del sujeto de cada ensayo individual, antes de moverse hacia el siguiente. Las pantallas 10, 12, 14 y 16 representan un ensayo "animal", y las pantallas 18, 20, 22 y 24 representan un ensayo "no animal". En el ensayo general, animales y no animales se intermezclan de forma aleatoria y hay 500 ensayos en total.

Por lo tanto, en cada ensayo, se presentan muchas imágenes de animales o no animales diferentes de un modo tal que el sujeto no lo puede predecir. Los ejemplos de imágenes habituales de animales o no animales se muestran en la Figura 2. Se observará que, con las imágenes de animales, el animal se puede mostrar como parte de una escena, y otros objetos pueden estar presentes (por ejemplo, un árbol en el fondo). De forma análoga, con las imágenes que no son animales, se puede mostrar una escena en lugar de simplemente un solo objeto. Por lo tanto, se requiere que el sujeto o procese mentalmente el contenido de cada imagen, para determinar si un animal está presente o no, y que responda en consecuencia.

En un ensayo habitual, se muestran 500 imágenes al sujeto, aunque este número no es fundamental y el número real usado puede ser mayor o menor que este.

Para familiarizar a cada sujeto con el proceso de ensayo antes de que comience, se requiere que cada sujeto realice el mismo proceso usando diferentes imágenes antes de participar en el ensayo principal. Esta etapa de preparación requiere aproximadamente 5 minutos por sujeto.

Todos los sujetos deberían tener una visión normal o corregida anormal y no deberían estar familiarizados con las imágenes presentadas. La base de datos de estímulos consiste en 500 imágenes naturales, de las cuales 250 contienen animales y 250 no los contienen.

Fase inicial de recogida de datos ("entrenamiento")

La Figura 3 ilustra con más detalle el procedimiento general para la recogida y análisis de datos de "entrenamiento" usando sujetos sanos o no sanos conocidos.

Para sujetos sanos conocidos (30), los datos de tiempo de reacción de respuesta se usan para crear un grupo de resultados (32), tal como un grupo que se ilustra como un diagrama en la Figura 4 (grupo 40). Un modelo de regresión lineal también se puede ajustar entre tiempos de reacción y cada una de las estadísticas de imagen (34). Los ejemplos de estadística de imágenes, y su concatenación en un solo vector, se discutirá a continuación. La estadística de imagen para cada imagen se calcula solamente una vez.

Por otro lado, con sujetos no sanos (36), los datos de tiempo de reacción de respuesta se usan para crear un grupo diferente de resultados diferentes (38), que se ilustra con un diagrama en la Figura 4 (grupo 42).

Método para diagnóstico inicial de demencia – ensayo de individuos candidatos

Después de la recogida inicial de datos o fase de "entrenamiento" que se ha descrito anteriormente, los inventores son capaces de medir los tiempos de reacción de respuesta de los sujetos candidatos individuales a los estímulos en ensayos correctos. A continuación, basándose en los patrones de tiempos de reacción, los inventores son capaces de discriminar los sujetos sanos con respecto a los no sanos (es decir, los que tienen AD). Tiempo de reacción del sujeto en la tarea designada incluye el tiempo necesario tanto para el procesamiento visual como para conseguir la respuesta, de modo que se involucra un gran volumen de corteza cerebral, incluyendo zonas afectadas en las etapas iniciales de demencia. A diferencia de otras tareas cognitivas que realizan el ensayo para diagnosticar

5 sujetos con AD basándose en sus alteraciones de memoria, el ensayo diseñado se dirigía a otras nacionalidades cerebrales en lugar de a la memoria. Los cambios cerebrales que subyacen a la enfermedad de Alzheimer se desarrollan durante un periodo de aproximadamente 20-30 años antes del inicio de los síntomas de pérdida de memoria. Por lo tanto, con esta nueva tarea cognitiva a los inventores tienen como objeto el diagnóstico de la enfermedad en etapas iniciales, antes del comienzo de los síntomas de memoria.

10 El proceso se puede ampliar a otras imágenes naturales - no usadas en el proceso de entrenamiento - ajustando un modelo a tiempos de reacción de respuesta de los sujetos basándose en estadísticas de las imágenes naturales que se usan. Algunos ejemplos de las estadísticas que se puede usar son: gamma y beta de distribución de Weibull ajustadas al histograma del borde de las imágenes; entropía de las imágenes; y pendiente de Fourier intersección de las imágenes. Estas estadísticas de imágenes se pueden usar para predecir el tiempo de reacción de respuesta de los sujetos. Haciéndolo de este modo, el tiempo de reacción de respuesta para imágenes naturales no observadas nuevas se puede predecir para sujetos sanos y no sanos. Esto generaliza el enfoque de los inventores y hace que trabaje con otras imágenes naturales para los cuales los inventores no han recogido tiempos de reacción de los sujetos en la fase inicial de "entrenamiento"; en su lugar los tiempos de reacción para estas imágenes se pueden predecir usando los modelos ajustados. Por ejemplo, para ajustar el Modelo para sujetos sanos, todas las estadísticas de imagen se calculan en primer lugar para el nuevo conjunto de imágenes. A continuación usando el enfoque de error de mínimos cuadrados (LSE), los inventores se encuentran el vector de ponderación óptima (w_1, w_2, w_3, w_4, w_5) que forma mapas de la estadística de imágenes de las imágenes de entrenamiento con respecto a los tiempos de reacción obtenidos en la fase de entrenamiento de sujetos sanos (existen cinco ponderaciones, cada una que corresponde a una de las estadísticas de imagen). Por último, usando el mejor vector de ponderación calculado, los tiempos de reacción para sujetos sanos se predicen para el nuevo conjunto de imágenes. Un enfoque similar se puede tomar para ajustar un modelo para sujetos no sanos. El LSE es un enfoque de ajuste matemático con el cual la curva de mejor ajuste con respecto a un conjunto de puntos se puede encontrar minimizando la suma de restos cuadrados. Un resto es la diferencia entre un valor observado y el valor ajustado proporcionado por un modelo. Por lo tanto, esto permite de forma eficaz que los inventores bajan un nuevo conjunto de entrenamiento usando nuevas imágenes, o para ampliar un conjunto de entrenamiento existente para incluir nuevas imágenes, basándose en los resultados obtenidos a partir de un conjunto de entrenamiento existente y usando la estadística de imágenes de las nuevas imágenes.

15 Los sujetos candidatos se someten a ensayo de la misma manera que para la fase de "entrenamiento" quien se ha descrito anteriormente, y sus tiempos de reacción se analizan para correlacionar cada individuo con cualquiera de la categoría de sano o no sano. Esto se ilustra de forma esquemática en la Figura 4. De este modo, es posible diagnosticar si el individuo está uno en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

20 En la Figura 4, cada círculo pequeño representa patrones de tiempos de reacción (TR) de uno de los sujetos. Los círculos sombreados en el centro de cada uno de los grupos 40, 42 son centroides del grupo. d_h es la distancia entre los patrones de tiempos de reacción para un sujeto candidato y la centroide del grupo para sujetos sanos, y d_n es la distancia correspondiente desde la centroide de sujetos no sanos.

25 Después de obtener datos a partir de un nuevo sujeto candidato, estos datos se pueden añadir al grupo aplicable grupo 40, 42 de sujetos sanos o no sanos obtenidos a partir de la fase de "entrenamiento", para aumentar de forma progresiva el cuerpo de datos contra el cual se pueden evaluar los futuros sujetos candidatos. En las realizaciones preferentes en el momento actual esto no se realiza de forma inmediata después del ensayo del sujeto candidato, pero se deja hasta que se ha diagnosticado firmemente que el sujeto tiene, o no tiene, demencia. Por lo tanto, en una realización los inventores definen una escala de tiempo y rastreo del sujeto candidato en esa escala de tiempo para observar si continúa desarrollando la enfermedad o no; una vez que esto se ha establecido entonces los inventores añaden sus patrones de tiempos de reacción a la categoría pertinente a la que pertenece.

30 *Cuantificación de datos y técnica de correlación*

35 Como se ha analizado anteriormente, los patrones de tiempos de reacción obtenidos a partir de efectos se agrupan en dos categorías de sujetos sanos y no sanos. Para cada sujeto existe un vector de tiempos de reacción con respecto a un conjunto de imágenes presentadas, el vector teniendo la misma longitud que el número de imágenes. Por lo tanto, en un ensayo general que consiste en 500 imágenes, los inventores obtienen un vector de tiempo de reacción de longitud 500 para cada sujeto. Estos vectores se usan para la formación de grupos.

40 Para cada imagen, las propiedades estadísticas de la imagen se calculan y se concatenan en un vector. Las estadísticas de imagen incluyen entropía de las imágenes presentadas, parámetros beta y gamma de una distribución de Weibull ajustada al histograma del borde de las imágenes, y pendiente de Fourier e intersección de las imágenes. Por lo tanto para cada imagen existirá un vector de longitud 5 que representa sus propiedades estadísticas. Por "un vector de longitud 5", esto se refiere a la estadística de cinco imágenes que se ha mencionado en la expresión anterior - es decir (1) entropía, (2) gamma, (3) beta, (4) pendiente de Fourier, y (5) intersección de Fourier.

La Figura 5 ilustrar de forma esquemática, a modo de una visión general inicial, el proceso de cálculo de lector de estadísticas de imágenes para cada imagen. Para cada imagen, el análisis de Fourier y el cálculo de la entropía se realizan, y se ajusta una distribución de Weibull. A partir del análisis de Fourier, se obtienen la pendiente de Fourier y la intersección de Fourier. A partir del cálculo de entropía, se obtiene la entropía de la imagen. A partir de la distribución de Weibull, se obtienen parámetros gamma y beta.

10 - Entropía

La Figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra las cinco propiedades estadísticas mencionadas anteriormente con más detalle. Las propiedades implicadas son las que siguen a continuación:

La entropía de una imagen es una medida de la cantidad de información que contiene. La fórmula para el cálculo de la entropía es:

$$(1) \text{ Entropía} = -\sum(p_i * \log(p_i)) ,$$

en la que i es un estado y p_i es la probabilidad de ese estado.

Para calcular la entropía de una imagen de entrada I, los inventores usan en el método propuesto por Chandler y Field (2007). Se selecciona un grupo de 16 imágenes entre la misma categoría a la que pertenece la imagen I (los inventores llaman N a este grupo). Para la imagen I y para cada imagen en el grupo N, se extraen 2¹⁴ parches que no coinciden de 8 x 8 píxeles desde la parte superior izquierda a la parte inferior derecha de cada imagen.

En este método, el valor de la entropía se calcula usando la siguiente ecuación:

$$(2) \quad h(x) \cong C \sum_{m=1}^M \log_2 D_{N,m} + \log_2 \frac{A_q N}{q} + \frac{\rho}{\ln 2}$$

C es una constante = $\frac{q}{M}$ en la que q = 64 porque hay 8 x 8 parches, y M = 2¹⁴ es el número total de parches extraídos a partir de cada imagen.

D_{N,m} representa la distancia Euclidiana mínima entre cada parche de la imagen I y los parches extraídos a partir del

grupo N. $A_q = \frac{q \pi^2}{\text{gamma}(\frac{q}{2+1})}$, en la que gamma(x) es una función gamma definida por $\int_0^\infty t^x e^{-t} \frac{dt}{t}$, ρ es la constante de Euler, aproximadamente igual a 0,577.

35 - Distribución de Weibull

El histograma de borde de una escena natural sigue una distribución de Weibull de la forma que aparece en la ecuación (3), que es una trueque de probabilidad continua con dos parámetros libres denominados beta (β) y gamma (γ).

$$(3) \quad f(x) = c \cdot \exp\left(\frac{x-\mu}{\beta}\right)^\gamma ,$$

en la que c es una constante de normalización que permite que f sea una función de distribución de probabilidad. μ es el origen de la distribución de contraste. β y γ representan respectivamente parámetros de escala y forma de la distribución de Weibull.

El histograma de borde para una imagen dada se calcula realizando un detector de borde en la imagen y a continuación haciendo el recuento de la frecuencia de bordes en diferentes orientaciones. Esto proporciona a los inventores histograma de bordes en diferentes orientaciones para la imagen dada.

50 - Análisis de Fourier

La estadística de Fourier para una imagen se puede obtener calculando la intersección y la pendiente de una línea ajustada con respecto al espectro de potencia de la imagen. El espectro de potencia de una imagen dada se puede obtener transfiriendo la imagen al espacio de Fourier (por ejemplo, usando transformada de Fourier rápida), y a continuación representando la proporción de la potencia de la señal que entra dentro de contenedores de frecuencia dados.

- *Regresión lineal*

Teniendo en cuenta las imágenes presentadas y el tiempo de reacción de respuesta de sujetos sanos a las mismas, para cada imagen, los inventores definen una formación de mapas entre tiempo de reacción de sujetos sanos con respecto a la imagen, y las propiedades estadísticas de la imagen. La formación de mapas se aprende ajustando un modelo de regresión lineal entre el tiempo de reacción de sujetos sanos y cada una de las estadísticas de imagen. Como un ejemplo, para la entropía, el modelo de regresión lineal es el siguiente:

$$(4) \quad En_i = TR_i * W_i + \varepsilon_i ;$$

ε_i es el término de error.

$$(5) \quad En_i = [en_1, en_2, \dots, en_i, \dots, en_n] ,$$

en la que En_i es la entropía de la imagen i , y n es el número de sujetos sanos.

Para ajustar el modelo, en primer lugar los en_i se inician con respecto a la entropía calculada para la imagen i , usando la ecuación (2).

$$(6) \quad TR_i = [rt_1, rt_2, \dots, rt_i, \dots, rt_n],$$

en la que tr_i es el tiempo de reacción del sujeto i con respecto a la imagen i .

el ajuste del modelo de regresión se refiere al hallazgo de W_i en la ecuación (4) para cada imagen.

Las ecuaciones (4) y (5) se pueden generalizar para una estadística de imagen arbitraria del siguiente modo:

$$(7) \quad Ist_i = TR_i * W_i + \varepsilon_i ;$$

es el término de error.

$$(8) \quad Ist_i = [ist_1, ist_2, \dots, ist_i, \dots, ist_n],$$

en la que Ist_i es una de las estadísticas de imágenes mencionadas calculadas para la imagen i , y n es el número de sujetos sanos.

Para un sujeto candidato, los inventores obtienen los tiempos de reacción, a continuación usan el modelo de regresión ajustado las ecuaciones 7 y 8, y se calcula la estadística de imágenes. Las estadísticas de imágenes calculadas se comparan con los valores reales de las estadísticas de imágenes y el término de error (la diferencia entre el valor real y el predicho) se usa como una medición de precisión. Como muestran las fórmulas que se ha mencionado anteriormente, los inventores no hacen ninguna reducción de dimensional; todos los análisis y correlaciones entre tiempos de reacción de un sujeto candidato y el grupo de sujetos sanos/no sanos se calculan en el espacio dimensional elevado original. La Figura 4 es solamente una simplificación de este espacio dimensional elevado en el que se forman mapas en espacio de 2 dimensiones para facilitar la visualización.

El sistema usa la precisión con la que el sujeto presiona SI o NO como respuesta a las diversas imágenes como una medida de control para comprobar si el sujeto está prestando atención a la tarea, si simplemente está respondiendo de una manera aleatoria. Si se detecta lo último, sus datos se considerarán inválidos, y se retirará del conjunto de entrenamiento o se le pedirá que vuelva a hacer el ensayo.

Una forma alternativa, o adicional, de aprovecharse de la precisión de la respuesta de los participantes es clasificar los participantes en grupos diferentes basándose en su precisión en la tarea de animal con respecto no animal. A

continuación, para un sujeto candidato, todas las comparaciones se pueden realizar con los sujetos sanos y no sanos que entran en la misma categoría que el sujeto candidato.

5 Para permitir el cálculo de estadísticas de imágenes a partir de los tiempos de reacción de un sujeto candidato, las estadísticas de imágenes calculadas se comparan contra las estadísticas de imágenes reales. Para un sujeto candidato sano se espera que el cálculo de la estadística de imágenes sea más preciso. Esta es otra medida de lo que los inventores usan para discriminar entre sujetos sanos y no sanos.

10 Dado que los inventores tienen cinco estadísticas de imágenes (como se muestra en las Figuras 5 y 6), los inventores tendrán cinco términos de error, e_1, \dots, e_5 . El error promedio es e_μ ; y los inventores definen la precisión como $1-e_\mu$. Para sujetos sanos los inventores esperan obtener precisiones más elevadas.

15 Para el sujeto candidato, los inventores miden la distancia de correlación entre sus vectores de tiempos de reacción y la centroide del grupo ala los tiempos de reacción de sujetos sanos, y también de sujetos no sanos. Las distancias se denominan d_h y d_n respectivamente (como se marca en la Figura 4). Para cada grupo los inventores también calculan la varianza del grupo; la inversa de la varianza se denomina precisión, π_h, π_n .

La probabilidad de pertenecer a la categoría de sujetos no sanos se asigna al sujeto candidato de la siguiente forma:

$$20 \quad (9) \quad P_n = 0,5(d_n * \pi_n) + 0,5(e_\mu)$$

Diagrama de arquitectura de red, que ilustra los flujos de datos entre ordenadores/dispositivos del cliente y servidores, etc.

25 La Figura 7 es un diagrama de arquitectura de red que ilustra el flujo de datos entre diversos centros de ensayo y análisis de datos basados en red e instalaciones de almacenamiento de datos, cuando se realizan ensayos en sujetos candidatos individuales. Los ordenadores en los centros de ensayo 72, 74, 76 y 78 se usan para realizar el ensayo de reconocimiento de imagen como se ha descrito anteriormente. Los centros de ensayo pueden estar en diferentes ubicaciones (por ejemplo, habitaciones diferentes en el mismo edificio, diferentes edificios, diferentes ciudades o diferentes países). La red 70 puede ser una red de una zona amplia tal como Internet, cómo observarán los expertos en la materia.

30 Los resultados del ensayo se envían, a través de la red 70, a un servidor remoto 80 configurado para analizar los resultados y para enviar los resultados (sumario y conclusiones) de nuevo a los centros de ensayo 72, 74, 76, 78.

35 En el ejemplo que se ilustra, los resultados que se devuelven a los centros de ensayo 72 y 74 diagnostican que el paciente está sano. Por otro lado, los resultados que se devuelven al centro de ensayo 76 diagnostican que el paciente tiene deterioro cognitivo leve (MCI). En vista de esto, otros ensayos de biomarcador se toman del paciente y se envían a un centro de ensayo de biomarcador 90 para diagnóstico adicional. De forma análoga, los resultados que se envían al centro de ensayo 78 diagnostican que el paciente tiene demencia. En vista de esto, se toman otros ensayos de biomarcador del paciente y se envían a un centro de ensayo de biomarcador 92 para diagnóstico adicional.

45 Los resultados (sumario y conclusiones) también se envían desde el servidor de análisis 80 a un dispositivo de almacenamiento remoto 82 (que puede ser el mismo dispositivo físico como servidor 80, o diferente) para almacenamiento. Los resultados a partir de otros ensayos de biomarcador también se envían desde los centros de ensayo 90 y 92 al dispositivo de almacenamiento 82 para su almacenamiento.

50 Dentro del dispositivo de almacenamiento 82, los datos obtenidos a partir de estos ensayos se pueden añadir a los grupos de datos para pacientes sanos y no sanos obtenidos en una fase inicial de recogida de datos inicial (por ejemplo, los grupos 40 y 42 que se muestran en la Figura 4), para ampliar el cuerpo de datos con respecto al cual se pueden evaluar los sujetos candidatos.

55 Los datos a partir del dispositivo de almacenamiento 82 también se pueden suministrar (sometidos a todas las cláusulas necesarias de protección de datos) para fines de investigación y desarrollo (84), fines de identificación sistemática de cuidados de salud (86) y fines de planificación futura (88). Se pueden almacenar múltiples casos de resultados obtenidos a partir de un individuo dado en el tiempo. Además, el análisis de tendencia se puede realizar usando esos resultados, para detectar el inicio de demencia con respecto a ese individuo.

60 Como observarán las personas con experiencia en la materia, los procesos que se describen en el presente documento se pueden implementar con un programa informático o un conjunto de códigos de instrucción capaces de ser ejecutados por un microprocesador (por ejemplo, dentro de un ordenador en los centros de ensayo 72, 74, 76 y 78, o en los servidores 80 o 82). El programa informático o conjunto de códigos de instrucción se puede proporcionar en un medio de lectura en soporte informático o vehículo de datos tal como CD-ROM, DVD o dispositivo de memoria de estado sólido. Como alternativa, se puede descargar como una señal digital a partir de un ordenador conectado, ya sea directamente o con respecto a una red de área local o una red de área amplia tal como Internet. Como una

alternativa adicional, el programa informático o conjunto de códigos de instrucción se puede codificar en disco duro en el microprocesador (o memoria asociada al mismo) que se usa para su ejecución.

Otras modificaciones y alternativas posibles

5 Anteriormente se han descrito realizaciones detalladas. Como observarán las personas con experiencia en la materia, en las realizaciones que se han mencionado anteriormente se puede realizar un número de modificaciones y alternativas adicionales. Por ejemplo, en las realizaciones que se han mencionado anteriormente, la tarea de procesamiento de imágenes basada en clasificación es si cada imagen de ensayo contiene o no un animal. Sin embargo, las realizaciones alternativas pueden usar otros criterios de procesamiento de imagen, tales como, por ejemplo, si cada imagen de ensayo contiene o no objeto realizado por el hombre.

10 En las realizaciones que se han mencionado anteriormente el sistema se configura para visualizar a la imagen de ensayo para una duración de 12,5 ms, seguido de la pantalla en blanco para una duración de $12,5 \pm 0,6$ ms, seguido de el enmascaramiento con ruido para una duración de 100 ms. Sin embargo, en realizaciones alternativas se pueden usar diferentes longitudes de tiempo para estas operaciones de visualización.

15 El paradigma del enmascaramiento que se ha descrito anteriormente se denomina enmascaramiento hacia atrás, en el que el enmascaramiento aparece después de la compensación del estímulo. Sin embargo, la invención no se limita a este tipo de enmascaramiento; en su lugar se pueden usar otros paradigmas de enmascaramiento (por ejemplo, enmascaramiento por sustitución de objeto). Además, la naturaleza del estímulo de enmascaramiento no se limita solamente al enmascaramiento con ruido $1/f$ como se ha descrito anteriormente; también se pueden usar otras imágenes de enmascaramiento (por ejemplo, imágenes mezcladas).

20 En las realizaciones que se han mencionado anteriormente, los procesos estadísticos realizados en las imágenes fueron análisis de Fourier (para encontrar la pendiente de Fourier y la intersección de Fourier), entropía de imagen, y el ajuste de una distribución de Weibull (para encontrar los parámetros gamma y beta de Weibull). Sin embargo, en realizaciones alternativas se pueden usar otras estadísticas de imágenes.

25 En las realizaciones que se han mencionado anteriormente, el trastorno de salud mental que se va a evaluar es la demencia, y más particularmente la enfermedad de Alzheimer (AD). Sin embargo, en realizaciones alternativas, recogiendo datos de sujetos con otros trastornos cerebrales (por ejemplo, otros tipos de demencia), el ensayo vomitivo de los inventores se puede ampliar para el diagnóstico de trastornos cerebrales distintos a la AD.

30 Por último, la recogida de suficientes datos para varios trastornos cerebrales permite que el nuevo ensayo cognitivo de los inventores se pueda usar como un marco general para someter a ensayo la salud cerebral de las personas.

35 Para los expertos en la materia serán evidentes otras diversas modificaciones y alternativas y en el presente documento no se describirán con detalles adicionales.

Sumario

40 Diversas características y ventajas de las realizaciones que se han descrito anteriormente se pueden resumir como sigue a continuación:

- 45 • Los inventores proponen una tal vía computarizada para diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer (AD).
- Los inventores se dirigen a las funcionalidades cerebrales que se ven afectadas en las etapas iniciales del desarrollo de la enfermedad, de forma específica antes del comienzo de los síntomas de memoria.
- 50 • Las funcionalidades cerebrales incluyen la capacidad del sujeto y la velocidad de procesamiento visual, y clasificación.
- La tarea también implicaba la corteza motora.
- La tarea es una tarea rápida de clasificación de animal con respecto a no animal.
- 55 • Los inventores miden los tiempos de reacción de respuesta del sujeto (TR) con respecto un conjunto de imágenes naturales que se muestran en la tarea de clasificación.
- 60 • Los estímulos se presentan durante una breve duración (12,5 ms), seguido de una pantalla en blanco de $12,5 \pm 0,6$ ms, seguido de un enmascaramiento (100 ms).
- Los sujetos se deberían fijar en el punto de fijación durante la tarea; y se les pide que se pongan a 50 cm de distancia de la pantalla.
- 65 • Basándose en los patrones de los TR medidos se desarrollará un modelo para cada categoría de sujetos (es decir, sanos con respecto a AD)

- Los inventores diagnostican las personas con AD comparando sus patrones de tiempos de reacción con respecto a los modelos desarrollados para sujetos sanos y con AD.
- 5 • Para cada sujeto los inventores asignan una probabilidad de la clasificación a la que pertenece él/ella basándose en la correlación de su patrón de tiempos de reacción con respecto al modelo ajustado de tiempos de reacción para sujetos sanos o no sanos.
- Los tiempos de reacción de los sujetos se correlacionan con propiedades estadísticas de las imágenes naturales presentadas.
- 10 • La estadística de imagen incluye la entropía de los estímulos presentados, parámetros beta y gamma de una distribución de Weibull ajustada al histograma de borde de los estímulos de entrada, pendiente de Fourier e intersección de los estímulos.
- 15 • La entropía de una imagen es una medida de la cantidad de información que contiene.
- El histograma del borde de una escena natural sigue la distribución de Weibull, que es una distribución de probabilidad continua con dos parámetros libres denominados beta y gamma.
- 20 • La estadística de Fourier para una imagen se puede obtener a partir del cálculo de la intersección está pendiente de una línea ajustada con respecto al espectro de potencia de la imagen.
- Los inventores seleccionan las imágenes estadísticas que aumentan la capacidad de discriminación entre sujetos sanos y no sanos.
- 25 • La idea se puede generalizar con respecto a otros tipos de demencia desarrollan un modelo para cada tipo de la enfermedad.
- El método que se propone se puede extender al diagnóstico de otros tipos de trastornos cerebrales y problemas de salud mental.
- 30

Referencias

- 35 Armstrong, R. (2012). The visual cortex in Alzheimer disease: laminar distribution of the pathological changes in visual areas V1 and V2. En *Visual Cortex*, J. Harris, y J. Scott, eds. (Hauppauge, NY (US): Nova science), pp. 99-128.
- 40 Brewer, A.A., y Barton, B (2012). Visual cortex in aging and Alzheimer's disease: Changes in visual field maps and population receptive fields. *Front. Psychol.* -1.
- Gordon, B., y Carson, K. (1990). The basis for choice reaction time slowing in Alzheimer's disease. *Brain Cogn.* 13, 148-166.
- 45 Chandler DM, Field DJ (2007) Estimates of the information content and dimensionality of natural scenes from proximity distributions. *JOSA* 24: 922-941.
- Jahanshahi, M., Brown, R.G., y Marsden, D. (1992). Simple and Choice Reaction Time and the Use of Advance Information for Motor Preparation in Parkinson's Disease. *Brain* 115, 539-564.
- 50 Knopman, D., y Nissen, M.J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: Evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia* 29, 245-254.
- Mentis, M.J., Horwitz, B., Grady, C.L., Alexander, G.E., VanMeter, J.W., Maisog, J.M., Pietrini, P., Schapiro, M.B., y Rapoport, S.I. (1996). Visual cortical dysfunction in Alzheimer's disease evaluated with a temporally graded "stress test" during PET. *Am. J. Psychiatry* 153, 32-40.
- 55 Mirzaei, A., Khaligh-Razavi, S.-M., Ghodrati, M., Zabbah, S., y Ebrahimpour, R. (2013). Predicting the Human Reaction Time Based On Natural Image Statistics in a Rapid Categorization Task. *Vision Res.*
- 60 Rinehart, N.J., Bradshaw, J.L., Brereton, A.V., y Tonge, B.J. (2001). Movement Preparation in High-Functioning Autism and Asperger Disorder: A Serial Choice Reaction Time Task Involving Motor Reprogramming. *J. Autism Dev. Disord.* 31, 79-88.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para evaluar un trastorno de salud mental en un sujeto humano, el sistema comprendiendo:

- 5 un dispositivo de visualización configurado para presentar una serie de imágenes de ensayo naturales (10, 18) al sujeto; una entrada mediante la cual el sujeto puede entrar una respuesta, después de la visualización de cada imagen de ensayo, con respecto a si la imagen satisface o no un criterio de clasificación determinado previamente; procesador de control configurado para controlar la visualización de las imágenes de ensayo por el dispositivo de presentación, para medir la duración del tiempo desde el momento en el que cada imagen de ensayo se presenta inicialmente al momento en el que el sujeto introduce la respuesta correspondiente, y para generar un conjunto de datos de respuesta que incluyen los tiempos de respuesta con respecto a cada una de las imágenes de ensayo; y un procesador de datos configurado para procesar el conjunto de datos de respuesta y para comparar los datos de respuesta procesados con datos de referencia para evaluar si el sujeto tiene o no, o es probable que desarrolle, el trastorno de salud mental, caracterizado por que el procesador de control se configura para producir la presentación para visualizar cada imagen de ensayo (10, 18) para una duración del orden de 10 ms, seguido de una pantalla en blanco (12, 20) para una duración del orden de 10 ms, seguido de un enmascaramiento con ruido (14, 22) para una duración del orden de 100 ms o mayor.
- 10
- 15
- 20 2. Un sistema como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el procesador de control se configura para hacer que el dispositivo de presentación presente cada imagen de ensayo (10, 18) durante 12,5 ms.
- 25 3. Un sistema como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el procesador de control se configura para hacer que el dispositivo de presentación presente la pantalla en blanco (12, 20) durante un periodo de tiempo de longitud variable después de cada imagen de ensayo.
- 30 4. Un sistema como se reivindica en la reivindicación 3, en el que el procesador de control se configura para hacer que el dispositivo de presentación presente la pantalla en blanco (12, 20) durante un periodo de tiempo de longitud variable de entre 11,9 ms y 13,1 ms después de cada imagen de ensayo.
- 35 5. Un sistema como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el procesador de control se configura para hacer que el dispositivo de presentación presente 1/f o ruido 'rosa' como el enmascaramiento con ruido (14, 22).
- 40 6. Un sistema como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el procesador de datos se configura para comparar los datos de respuesta procesados con datos de referencia obtenidos sometiendo a ensayo previamente a sujetos sin el trastorno de salud mental y sujetos con el trastorno de salud mental o con datos de referencia predichos o calculados obtenidos realizando análisis estadístico en una o más de las imágenes de ensayo (10, 18) usadas.
- 45 7. Un sistema como se reivindica en la reivindicación 6, en el que el análisis estadístico se usa para obtener una medida de la complejidad de dicha a una o más imágenes de ensayo (10, 18).
- 50 8. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el análisis estadístico tiene en cuenta uno o más de la entropía, la distribución de Weibull y análisis de Fourier de la dicha una o más imágenes de ensayo (10, 18).
- 55 9. Un sistema como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el procesador de datos se configura para procesar el conjunto de datos de respuesta con el fin de producir un vector de datos de tiempos de reacción con respecto al sujeto, y para comparar dicho vector con grupos (40,42) de tales vectores representativos de sujetos sanos y no sanos.
- 60 10. Un sistema como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente un dispositivo de almacenamiento de datos en comunicación con el procesador de datos, para almacenar los resultados producidos.
- 65 11. Un sistema como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el procesador de datos se configura para añadir a los datos de referencia los datos de respuesta obtenidos con respecto al sujeto, una vez que se ha diagnosticado la salud mental del sujeto.
12. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el dispositivo de almacenamiento de datos se configura para almacenar múltiples casos de resultados de un sujeto dado obtenidos en el tiempo.
13. Un sistema como se reivindica en la reivindicación 12, que comprende adicionalmente un procesador configurado para realizar análisis de tendencia en los resultados obtenidos a partir del sujeto dado en el tiempo.
14. Un sistema como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en el que el trastorno de salud mental es demencia o enfermedad de Alzheimer.

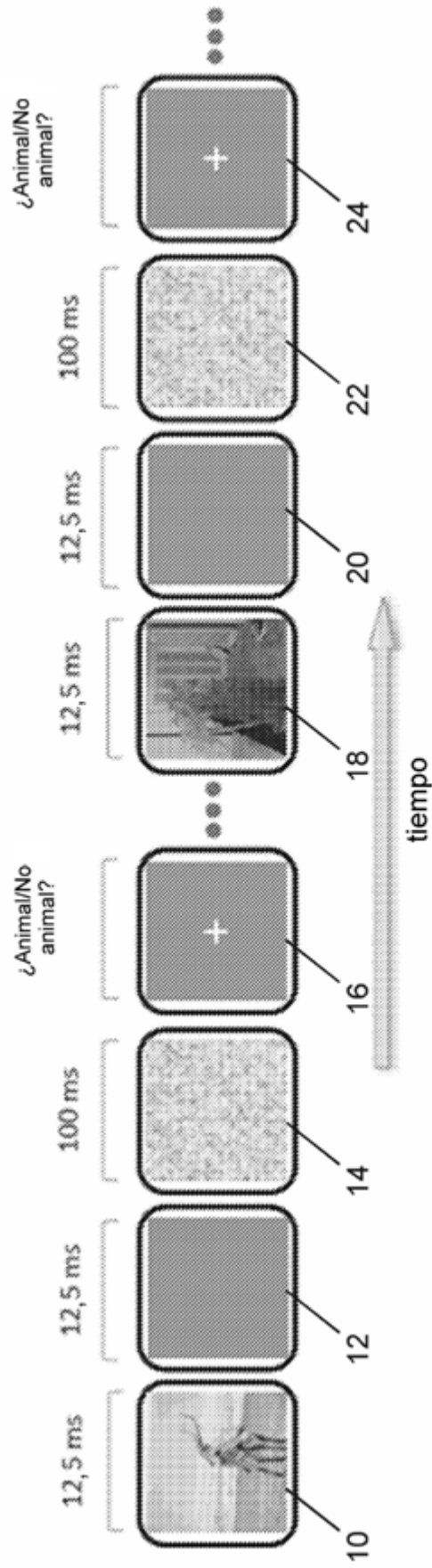


Figura 1

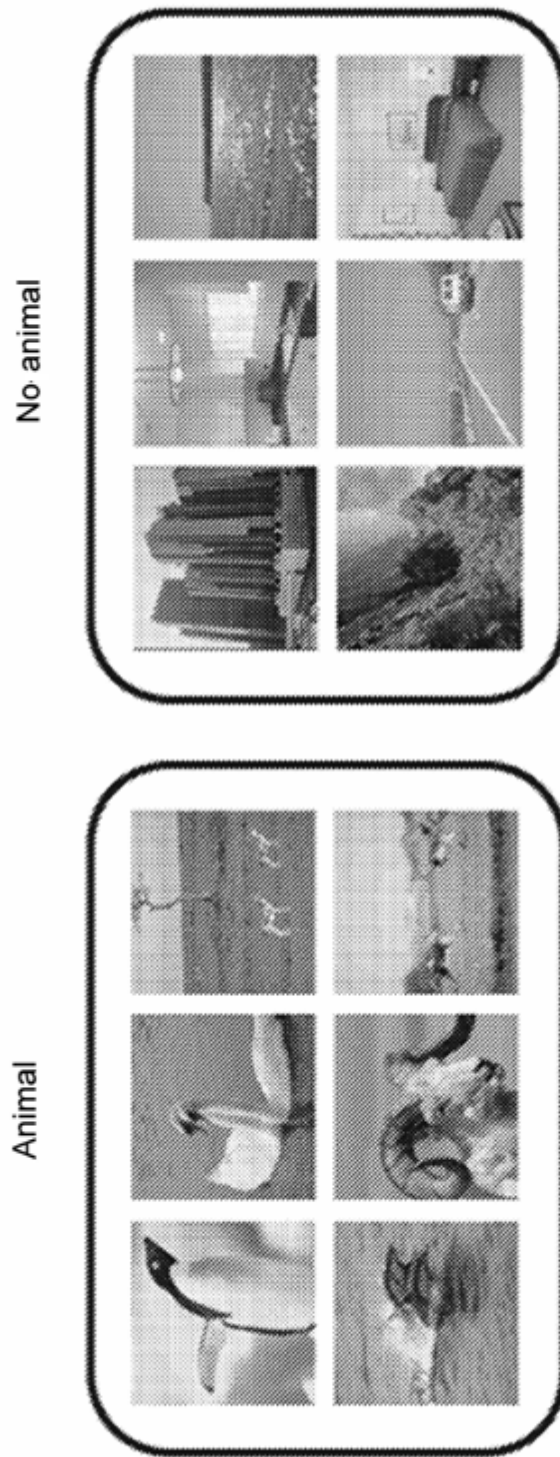


Figura 2

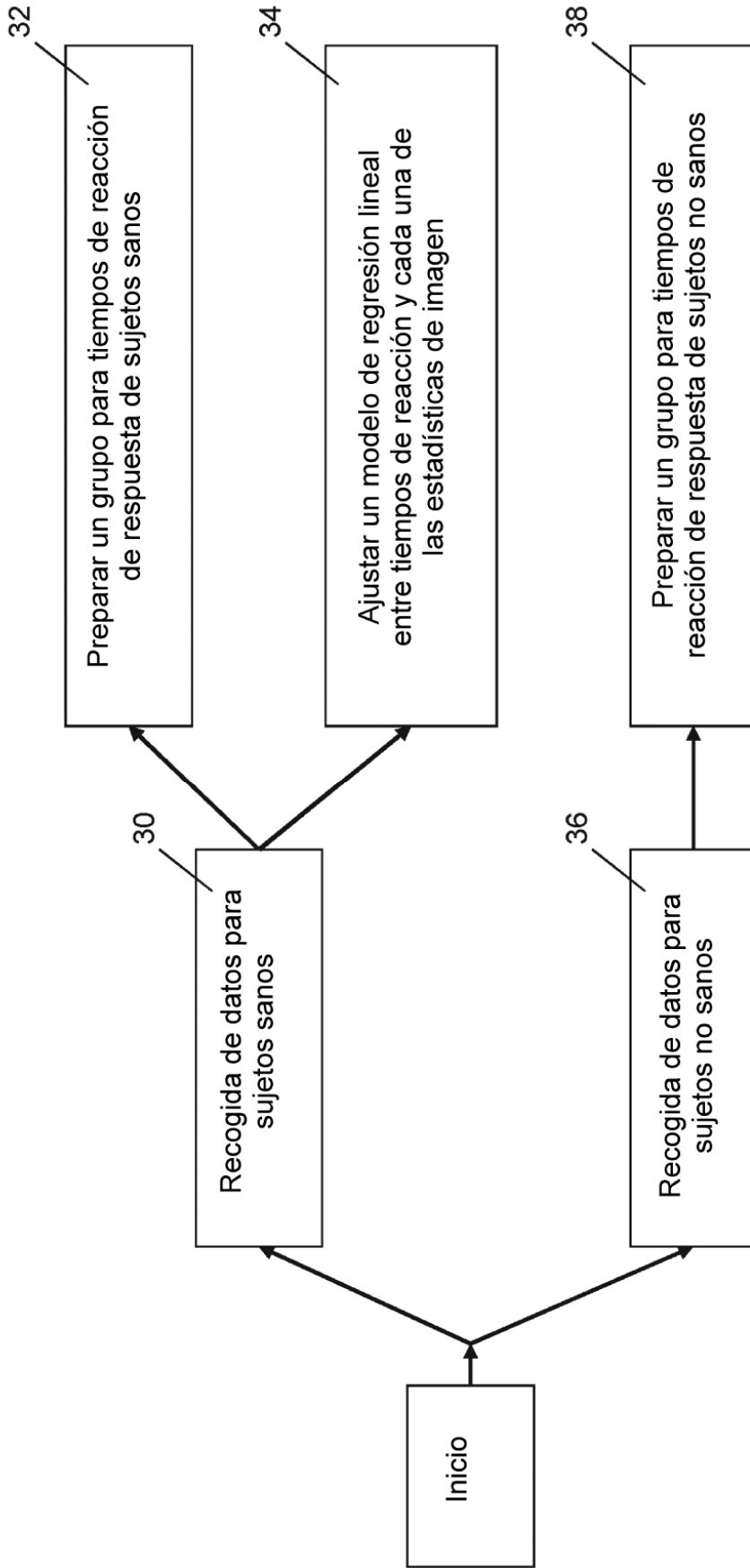


Figura 3

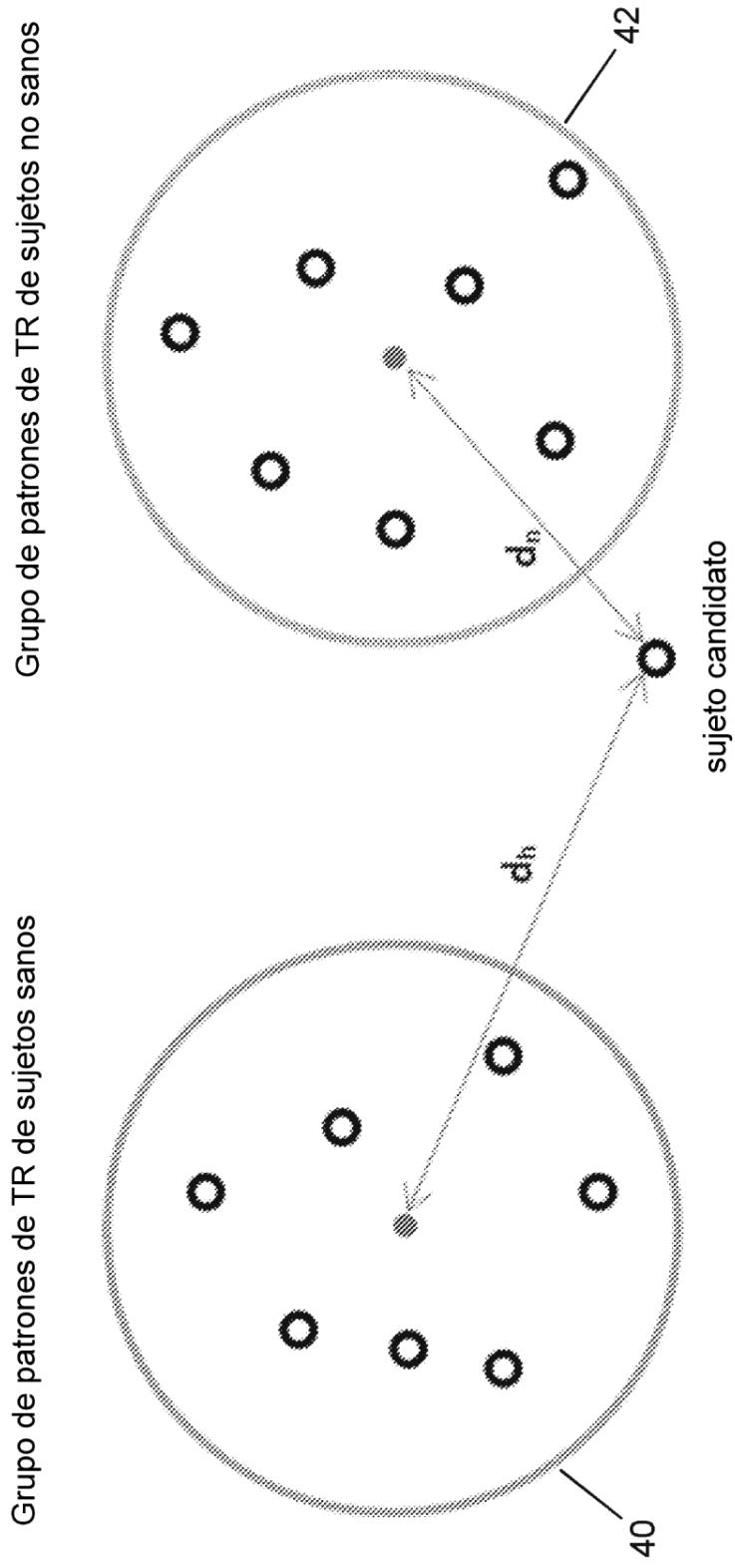


Figura 4

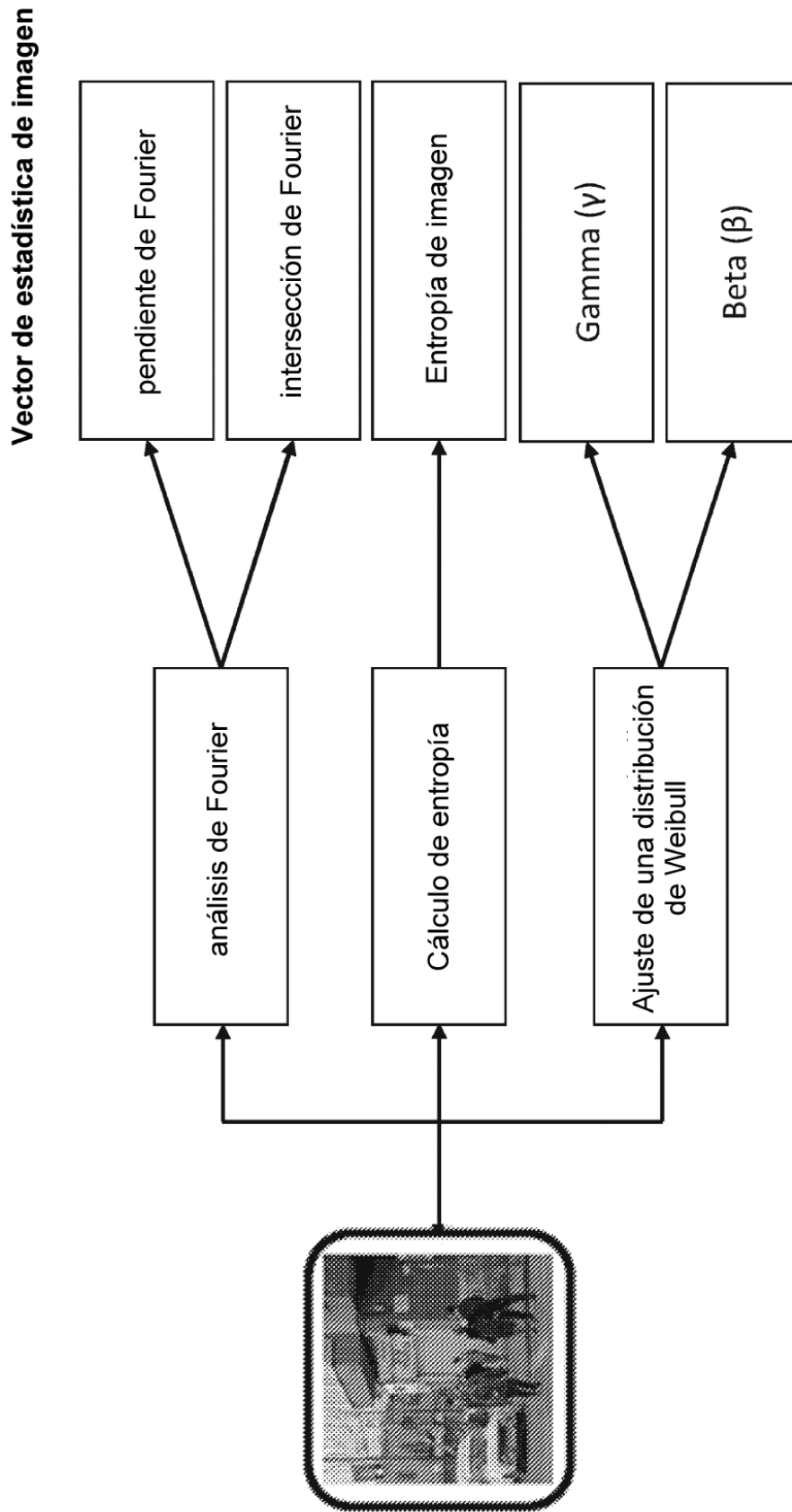


Figura 5

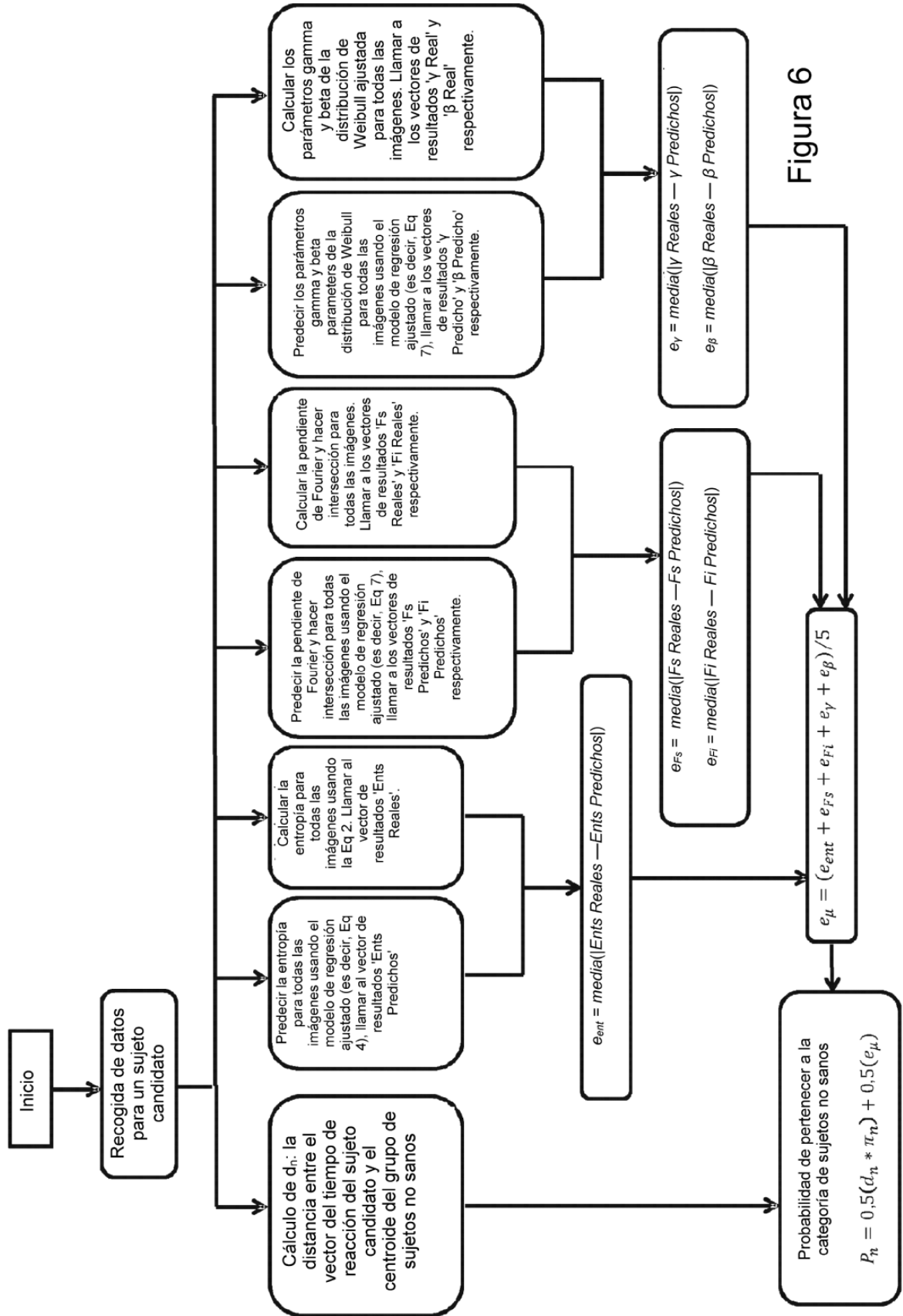


Figura 6

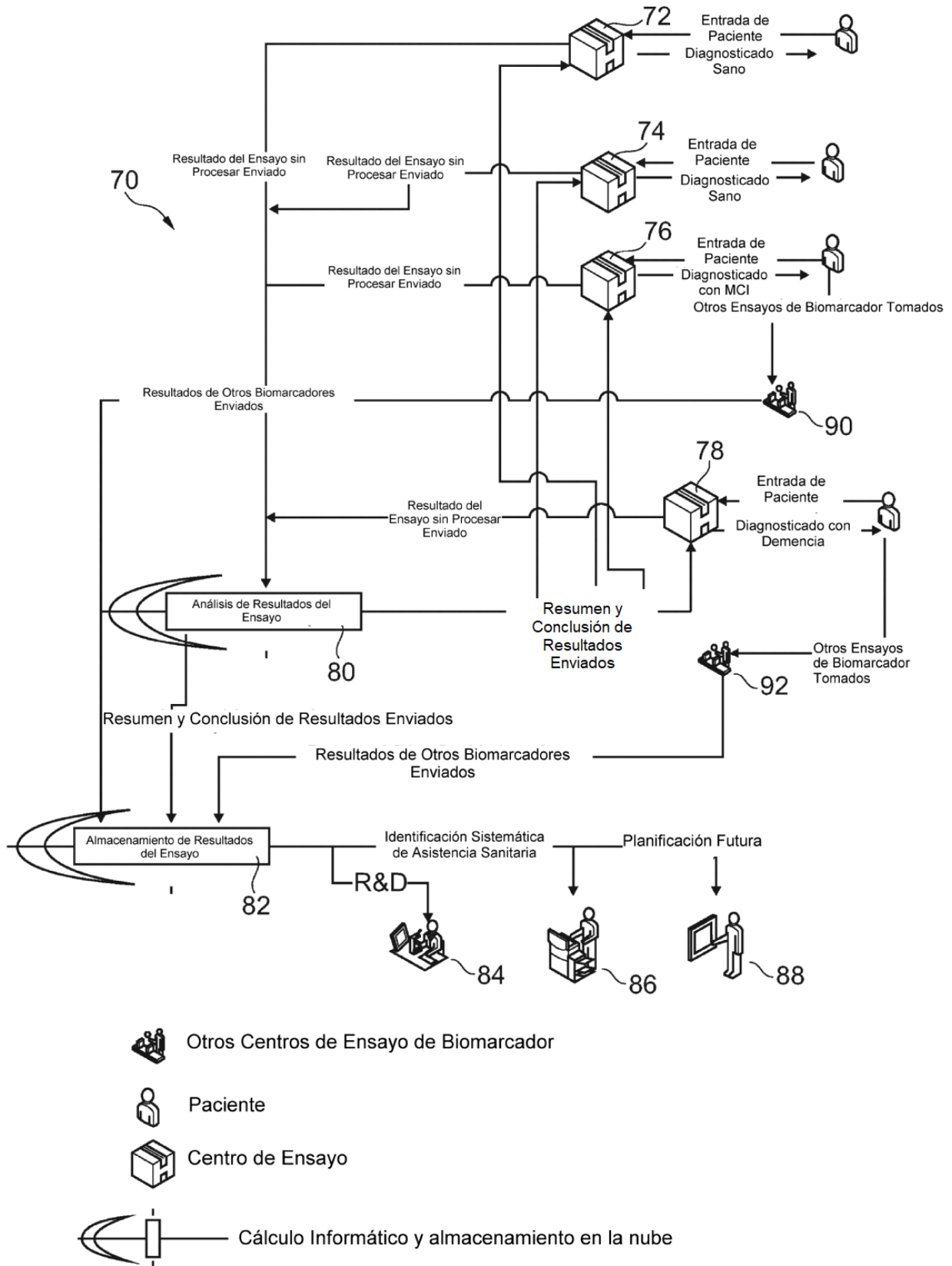


Figura 7