

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 099**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2021** **PCT/GB2021/050123**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2021** **WO21148787**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2021** **E 21702066 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023** **EP 4093494**

54 Título: **Método de obtención de parámetros personalizados para estimulación transcraneal, sistema de estimulación transcraneal**

30 Prioridad:

21.01.2020 GB 202000874

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

13.12.2023

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF SURREY (100.0%)
Stag Hill, University Campus, Guildford
Surrey GU2 7XH, GB**

72 Inventor/es:

**COHEN KADOSH, ROI;
REED, THOMAS;
NGUYEN, VU y
VAN BUEREN, NIENTKE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 956 099 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

Método de obtención de parámetros personalizados para estimulación transcraneal, sistema de estimulación transcraneal

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los aspectos, modalidades y ejemplos descritos en la presente descripción que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones anexas no forman parte de la invención, y se proporcionan simplemente para propósitos ilustrativos.

La invención se refiere a la estimulación transcraneal.

Se sabe en la técnica que la estimulación transcraneal puede usarse para tratar pacientes o para lograr una mejora cognitiva en individuos saludables. Por ejemplo, el documento US2019/0321583 describe un método para replicar un estado mental de un primer sujeto en un segundo sujeto induciendo los patrones de actividad cerebral del primer sujeto en el segundo sujeto. Los parámetros óptimos para la estimulación pueden diferir entre diferentes individuos, pero deben seleccionarse entre una amplia gama de combinaciones posibles. Como consecuencia, un enfoque práctico ha sido usar una metodología igual para todos en la que se usan el mismo conjunto de parámetros para múltiples sujetos diferentes.

Es un objetivo de la invención mejorar la estimulación transcraneal.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un método implementado por ordenador para obtener parámetros personalizados para la estimulación transcraneal, que comprende: recibir datos de referencia sobre un sujeto de prueba, los datos de referencia que comprenden información sobre el sujeto de prueba adquirida antes de cualquier estimulación transcraneal aplicada al sujeto de prueba; y usar un modelo de proceso Gaussiano del rendimiento de uno o más sujetos en entrenamiento para obtener parámetros personalizados para la estimulación transcraneal para el sujeto de prueba en base a los datos de referencia recibidos, en donde: el proceso Gaussiano modela conjuntamente el rendimiento del sujeto durante y/o después de la estimulación transcraneal como una función de ambos i) parámetros que definen la estimulación transcraneal; y ii) datos de referencia para el uno o más sujetos en entrenamiento.

Así, se proporciona un modelo probabilístico que intrínsecamente tiene en cuenta las variaciones entre diferentes personas por medio de datos de referencia. Al tener en cuenta los datos de referencia de esta manera los inventores han descubierto que el modelo es más capaz de predecir parámetros óptimos para la estimulación transcraneal incluso cuando están disponibles datos anteriores de muy pocos o ningún sujeto con iguales o similares datos de referencia. El método es capaz de proporcionar parámetros personalizados que varían entre sujetos diferentes y, en promedio, funciona mejor que una metodología igual para todos que ignora el hecho de que las personas difieren entre sí, y que el cerebro individual es plástico y cambia con el tiempo también. El presente método hace posible adaptar eficazmente el protocolo de estimulación para proporcionar el mejor resultado. La estimulación puede usarse para diversos propósitos clínicos y no clínicos, que incluyen por ejemplo mejorar el temblor en el Parkinson, mejorar la atención/concentración sostenida de las personas, la memoria, el rendimiento matemático, las emociones, las capacidades de entrenamiento, y el aprendizaje (por ejemplo, lenguaje, matemáticas, IT, información objetiva).

En una modalidad, los datos de referencia representan un rendimiento (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) sin influencia de la estimulación transcraneal. Los inventores han descubierto que usar los datos de referencia de este tipo hace posible obtener parámetros personalizados particulares efectivamente.

En una modalidad, la obtención de los parámetros personalizados comprende además: obtener datos de prueba que representan rendimientos (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) del sujeto de prueba durante y/o después de la aplicación de estimulación transcraneal con múltiples combinaciones respectivas de parámetros; refinar el modelo de proceso Gaussiano mediante el uso de los datos de prueba obtenidos; y usar el modelo de proceso Gaussiano refinado para obtener los parámetros personalizados. En una modalidad, el modelo de proceso Gaussiano se refina en un proceso de optimización Bayesiano iterativo que en cada etapa elige muestrear la siguiente donde una combinación de parámetros para la estimulación optimiza una función de adquisición. Usar una función de adquisición de esta manera permite que el modelo de proceso Gaussiano explore las partes más relevantes del espacio de parámetros disponible de una manera eficiente, promoviendo de esta manera una convergencia rápida y confiable hacia parámetros personalizados óptimos para el sujeto de prueba.

Ahora se describirán modalidades de la invención, solo a manera de ejemplo, con referencia a las figuras adjuntas en las que los símbolos de referencia correspondientes indican partes correspondientes, y en las que:

La Figura 1 es un diagrama de flujo que representa esquemáticamente un método para obtener parámetros personalizados para la estimulación transcraneal;

Las Figuras 2-5 representan esquemáticamente un proceso de optimización Bayesiano;

Las Figuras 6-8 representan mapas del rendimiento cognitivo previsto durante la estimulación de sujetos que tienen tres rendimientos cognitivos de referencia diferentes, en función de la frecuencia y la corriente de estimulación aplicada;

- 5 La Figura 9 es un gráfico que muestra la variación de un rendimiento optimizado de los sujetos en función del rendimiento cognitivo de referencia;
 La Figura 10 es un gráfico que muestra la variación de parámetros personalizados (frecuencia (línea discontinua) y corriente (línea continua)) en función del rendimiento cognitivo de referencia;
 La Figura 11 representa la optimización de una función de caja negra $f(x)$ en función del número de iteraciones en el
 10 ajuste de un modelo de proceso Gaussiano;
 La Figura 12 es un gráfico que muestra los resultados de un análisis de simulación que compara el rendimiento de las modalidades de la presente descripción (curva superior) con el rendimiento basado en el muestreo aleatorio de un espacio de parámetros;
 La Figura 13 es un gráfico que compara el uso de la optimización Bayesiana que solo modela parámetros para la estimulación (curva inferior) con la optimización Bayesiana personalizada que modela conjuntamente ambos
 15 parámetros para la estimulación y los datos de referencia para los sujetos (curva superior);
 La Figura 14 representa esquemáticamente un sistema de estimulación transcraneal;
 La Figura 15 es un gráfico que representa una visualización 3D de una función simulada para demostrar el uso de un método para obtener parámetros personalizados para la estimulación eléctrica transcraneal para usar en el
 20 tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH);
 La Figura 16 es un gráfico que representa una visualización 2D de la función simulada que se muestra en la Figura 15;
 La Figura 17 es un gráfico que representa una visualización 2D de la función simulada de la Figura 16 con parámetros óptimos verdaderos mostrados en un gráfico como puntos negros para cada valor de Neurofisiología (el
 25 científico/clínico desconoce los parámetros óptimos verdaderos);
 La Figura 18 es el gráfico de la Figura 17 con los parámetros sugeridos de diferentes algoritmos superpuestos (los parámetros sugeridos por la optimización Bayesiana personalizada se muestran mediante cuadrados blancos y los parámetros sugeridos por la optimización bayesiana se muestran mediante una línea discontinua blanca);
 La Figura 19 es un gráfico que representa una visualización 2D de la función simulada con parámetros
 30 seleccionados de la optimización Bayesiana personalizada mostrados en un gráfico sobre iteraciones. Los puntos elegidos aleatoriamente de la fase inicial se muestran en negro y los puntos seleccionados mediante la optimización Bayesiana personalizada se muestran en blanco; y
 La Figura 20 es un gráfico que compara el rendimiento entre métodos diferentes.

- 35 Se cree que la estimulación transcraneal de corriente alterna (tACS) y técnicas similares son capaces de promover la actividad oscilatoria mediante estimulación transcraneal. Estas técnicas pueden modular las oscilaciones cerebrales que promueven los procesos cognitivos. Es posible mejorar o alterar los efectos de la estimulación cambiando los parámetros de la estimulación (ejemplo, la corriente y la frecuencia), por ejemplo, para apuntar a una
 40 población neuronal específica. Sin embargo, no es práctico explorar los efectos de cada combinación de parámetros individualmente en un sujeto de prueba (por ejemplo, en el rendimiento cognitivo). Por lo tanto, ha sido difícil usar óptimamente técnicas de estimulación transcraneal como tACS. Las modalidades de la presente descripción abordan este problema.

- La Figura 1 representa esquemáticamente un marco para métodos de obtención de parámetros personalizados para la estimulación transcraneal. Los métodos pueden implementarse por ordenador. Por lo tanto, cada una de una o
 45 más de las etapas de cada método puede realizarse mediante un ordenador. El ordenador puede comprender varias combinaciones de hardware computacional, que incluyen por ejemplo CPU, RAM, SSD, placas base, conexiones de red, microprograma, software y/u otros elementos conocidos en la técnica que permiten que el hardware computacional realice las operaciones computacionales requeridas. Las operaciones computacionales requeridas
 50 pueden definirse por uno o más programas informáticos. El uno o más programas informáticos pueden proporcionarse en la forma de medios o portadores de datos, opcionalmente medios no transitorios, que almacenen instrucciones legibles por ordenador. Cuando el ordenador lee las instrucciones legibles por ordenador, el ordenador realiza las etapas del método requeridas. El ordenador puede consistir en una unidad autónoma, tal como un ordenador de escritorio de uso general, un portátil, una tableta, un teléfono móvil, u otro dispositivo inteligente.
 55 Alternativamente, el ordenador puede consistir en un sistema computacional distribuido que tiene varias computadoras diferentes conectadas entre sí a través de una red tal como el internet o una intranet. Por tanto, los métodos pueden realizarse parcialmente o totalmente mediante instalaciones de computación en la nube.

- En la etapa S1 de la Figura 1, el método comprende recibir datos de referencia sobre un sujeto de prueba.

- 60 Los datos de referencia pueden recibirse desde un dispositivo de almacenamiento de datos o directamente desde un dispositivo que mide los datos de referencia, o en base a un informe subjetivo. Un informe del sujeto puede realizarse por el sujeto (por ejemplo, informando sobre lo cansado/cansada que se siente) o por un tercero (por ejemplo, informando sobre lo distraído que está un sujeto). En una modalidad, los datos de referencia comprenden
 65 información sobre el sujeto de prueba que se adquiere antes de (y/o por separado de y/o independientemente de) la estimulación transcraneal aplicada al sujeto de prueba. En una modalidad, los datos de referencia representan un

rendimiento (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) del sujeto de prueba sin influencia de la estimulación transcraneal. Los datos de referencia pueden así obtenerse durante un período de tiempo cuando no se está aplicando estimulación transcraneal al sujeto y/o no se ha aplicado tan recientemente que el rendimiento del sujeto se influya significativamente por la estimulación. En algunas modalidades, los datos de referencia comprenden alternativamente o adicionalmente otra información personal sobre el sujeto, tal como datos neuronales y/o datos demográficos (por ejemplo, información sobre patrones de sueño, hábitos de estilo de vida tales como fumar, consumo de alcohol, edad, sexo, etc.).

El rendimiento puede medirse de varias maneras, proporcionando una variedad correspondiente de posibilidades para un formato de los datos de referencia (en modalidades donde los datos de referencia comprenden información sobre el rendimiento). Por ejemplo, pueden realizarse mediciones de precisión y/o tiempos de reacción durante las pruebas. En algunas modalidades, los datos de referencia comprenden un valor numérico escalar que opcionalmente puede variar continuamente en función del rendimiento cognitivo (por ejemplo, una puntuación de prueba o una puntuación de CI). En algunas modalidades, los datos de referencia comprenden un valor de velocidad de deriva obtenido aplicando un modelo de decisión de difusión a los resultados de las pruebas realizadas por el sujeto. Las pruebas pueden comprender cualquier actividad adecuada que proporciona información sobre el rendimiento. En algunas modalidades, como se ejemplifica más abajo, las pruebas comprenden pruebas matemáticas, tales como pruebas aritméticas. En algunas modalidades, se usan pruebas aritméticas que comprenden multiplicaciones de un solo dígito por multiplicaciones de varios dígitos. Modelar el comportamiento humano mediante el uso de un modelo de decisión de difusión facilita la identificación de procesos cognitivos de interés con preferencia a procesos más periféricos como la codificación de estímulos o la actividad motora. Este enfoque hace posible analizar diferentes componentes en la cadena de procesamiento de información modelando el proceso de decisión y apuntando al componente que refleja la capacidad/dificultad de la tarea (por ejemplo, la velocidad de deriva, que combina tiempo de respuesta y precisión), en lugar de componentes auxiliares. Adicionalmente, el enfoque permite la caracterización simultánea de cambios en la precisión y el tiempo de reacción en la forma de un único valor métrico.

Las habilidades necesarias para resolver problemas aritméticos varían mucho, no sólo entre personas con déficit de aprendizaje sino también en la población general. De manera similar, un estudio reciente destacó la importancia de las diferencias individuales en tanto los correlatos neuronales como conductuales que difieren entre personas con habilidades aritméticas altas y bajas. Se ha implicado que la red frontoparietal izquierda juega un papel importante en el procesamiento aritmético y puede ser objetivo fácilmente mediante técnicas de estimulación transcraneal como tACS. Un estudio reciente de tACS indicó la importancia de esta red en el hemisferio izquierdo en el dominio de la memoria que también se cree que es la base del cálculo gradual de problemas aritméticos. El presente método puede mejorar la orientación de esta red proporcionando parámetros personalizados para la estimulación.

En la etapa S2 de la Figura 1, el método comprende usar un modelo de proceso Gaussiano de rendimiento (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) de uno o más sujetos en entrenamiento para obtener parámetros personalizados para la estimulación transcraneal para el sujeto de prueba en base a los datos de referencia recibidos en la etapa S1. El modelo de proceso Gaussiano modela conjuntamente el rendimiento (rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) durante y/o después de la estimulación transcraneal en función de ambos: 1) los parámetros que definen la estimulación transcraneal; y 2) los datos de referencia para el uno o más sujetos en entrenamiento.

En una modalidad, la obtención de los parámetros personalizados comprende un refinamiento iterativo del modelo de proceso Gaussiano mediante el uso de mediciones del rendimiento (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o motor, informe subjetivo) del sujeto de prueba durante la aplicación de la estimulación transcraneal con múltiples combinaciones de parámetros. En algunas modalidades, los parámetros incluyen uno o más de los siguientes: frecuencia, frecuencias, corriente, fase, duración, dosis, región del cerebro. Pueden considerarse, por ejemplo, diferentes combinaciones de corrientes en el intervalo 0,4-2 mA y frecuencias en el intervalo de 0,1-100 Hz. Donde la estimulación comprende formas de onda que son más complejas que las sinusoides puras, pueden incluirse otros parámetros para definir características adicionales relevantes de las formas de onda (por ejemplo, para definir aspectos del espectro de frecuencia de las formas de onda tales como frecuencia central y ancho de banda, forma de banda, longitud de pulso, etc.). En el procedimiento de ejemplo representado en la Figura 1, el refinamiento iterativo del modelo comprende el rendimiento iterativo de las subetapas S21, S22 y S23. En algunas modalidades, la obtención de los parámetros personalizados puede incluir seleccionar entre diferentes modos generales de estimulación (por ejemplo, entre tACS, estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS), estimulación transcraneal por ruido aleatorio (tRNS) y/u otros modos de estimulación), ya sea durante tratamiento de un individuo o entre diferentes individuos.

En el ejemplo mostrado, en una instancia inicial de la subetapa S21, los parámetros iniciales para la estimulación del sujeto de prueba se obtienen mediante el uso de solo el modelo de proceso Gaussiano previamente entrenado y los datos de referencia. En esta modalidad, los parámetros de operación iniciales se obtienen así sin haber realizado todavía ninguna medición de rendimiento (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) durante y/o después de la aplicación de estimulación transcraneal al sujeto de prueba. El modelo de proceso Gaussiano previamente entrenado puede entrenarse en un intervalo de datos recopilados previamente.

Estos datos pueden provenir de la asignación aleatoria de parámetros de estimulación. Técnicamente el proceso Gaussiano (GP) no explora las diferentes combinaciones, simplemente modela los datos existentes y proporciona estimaciones de la respuesta a la variedad de parámetros de estimulación, así como también una estimación de la incertidumbre. La exploración se realiza mediante la función de adquisición que es la siguiente etapa del proceso de optimización Bayesiano.

En la subetapa S22 subsecuente, se mide un rendimiento (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) del sujeto de prueba durante y/o después de la estimulación transcraneal. La estimulación transcraneal se aplica mediante el uso de los parámetros proporcionados por la subetapa S21. El rendimiento medido forma los datos de prueba. Durante la iteración, se repite la subetapa 22, obteniendo de esta manera datos de prueba que representan mediciones del rendimiento durante y/o después de la aplicación de la estimulación transcraneal con múltiples combinaciones respectivas de parámetros de operación (por ejemplo, los parámetros de operación tienen diferentes combinaciones de valores durante cada iteración).

En la subetapa S23 subsecuente, los datos de prueba obtenidos en la subetapa S22 se usan para ajustar el modelo de proceso Gaussiano que se usó en el caso anterior de la subetapa S21. Las subetapas S21, S22 y S23 luego se repiten iterativamente hasta que el rendimiento medido (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) obtenido en la subetapa S22 converge a un valor óptimo (por ejemplo, cuando una velocidad de mejora cae más abajo de un valor umbral predeterminado) y/o se ha realizado un número predeterminado de iteraciones. Por lo tanto, el modelo de proceso Gaussiano se refina mediante el uso de los datos de prueba obtenidos (obtenidos a través de múltiples iteraciones de las subetapas S21, S22 y S23 en el ejemplo mostrado). Este proceso de optimización puede realizarse entre varios usuarios diferentes (con cada usuario que usa el proceso al menos una vez) y/o múltiples usos por parte de uno o más usuarios individuales.

El modelo de proceso Gaussiano refinado en la convergencia proporciona una predicción de cómo se espera que varíe el rendimiento del sujeto (por ejemplo, rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) en función de los parámetros de estimulación del sujeto de prueba. La combinación de parámetros que se predicen mediante el modelo de proceso Gaussiano refinado para dar el máximo rendimiento puede por tanto generarse como los parámetros personalizados para el sujeto de prueba. Por tanto, se usa el modelo de proceso Gaussiano refinado para obtener los parámetros personalizados.

El modelo de proceso Gaussiano puede refinarse en un proceso iterativo de optimización Bayesiana (BO), como se representa esquemáticamente en las Figuras 2-5. La BO es una técnica activa de aprendizaje automático que tiene como objetivo encontrar el óptimo global de una función de caja negra $f(x)$ realizando una serie de evaluaciones. En las Figuras 2-5, los ejes verticales representan $f(x)$ y los ejes horizontales representan x (en una forma esquemática unidimensional para facilidad de la ilustración, pero se debe entender que x será multidimensional en las modalidades de la presente descripción, que incluyen por ejemplo una dimensión para cada tipo de parámetro para la simulación, tales como corriente y frecuencia, y una dimensión para los datos de referencia).

Como se representa en la Figura 2, un proceso de BO puede comprender inicialmente ajustar un modelo de proceso Gaussiano a los puntos de datos disponibles (un punto representativo se etiqueta "2" en las Figuras 2-5). El modelo de proceso Gaussiano ajustado tiene una media estimada asociada (etiquetada "4") y una incertidumbre (etiquetada "6"). Un ejemplo de función objetivo se etiqueta "8".

El modelo de proceso Gaussiano puede refinarse proporcionando puntos de datos adicionales. En los métodos de la presente descripción, los puntos de datos adicionales pueden comprender mediciones del rendimiento (por ejemplo rendimiento cognitivo y/o rendimiento motor, informe subjetivo) del sujeto de prueba durante y/o después de la aplicación de estimulación transcraneal con diferentes combinaciones de parámetros, tales como se proporcionan por los datos de prueba generados durante cada iteración de la subetapa S22 en la Figura 1, o datos de prueba proporcionados por otros sujetos de prueba.

En cada etapa, el proceso de BO iterativo puede configurarse para elegir muestrear la siguiente donde x optimiza (por ejemplo, maximiza) una función de adquisición 10, como se representa en la Figura 3. En las modalidades de la presente descripción, el proceso de BO puede así elegir muestrear la siguiente donde una combinación de parámetros para la estimulación optimiza (por ejemplo, maximiza) una función de adquisición 10. La función de adquisición 10 se deriva en base al modelo de proceso Gaussiano, pero se configura para que sea informáticamente más barata de optimizar que la función objetivo del modelo de proceso Gaussiano. La función de adquisición puede elegirse para promover la dirección del muestreo en la dirección donde sea más probable la mejora con respecto a la mejor evaluación actual (por ejemplo, el mayor rendimiento cognitivo). La naturaleza de la función de adquisición no se limita particularmente. La función de adquisición puede, por ejemplo, comprender una función de adquisición conocida tal como el límite superior de confianza del proceso Gaussiano (GP-UCB) y/o la mejora esperada (EI). Más abajo se dan detalles adicionales de ejemplo sobre la función de adquisición.

Como se representa en la Figura 4, un valor de X (por ejemplo, correspondiente a una combinación particular de parámetros para estimulación) en un punto óptimo (un máximo en el ejemplo mostrado) de la función de adquisición 10 que se muestra en la Figura 3 se selecciona como el siguiente punto de datos (etiquetado "12") para muestrear

en el proceso de BO. El modelo de proceso Gaussiano se ajusta (por ejemplo, ajustando los hiperparámetros) para tener en cuenta el nuevo punto de datos 12, lo que da como resultado una nueva media estimada 4 y una incertidumbre 6. El proceso de BO continúa agregando progresivamente puntos de datos adicionales hasta que una mejora potencial se considera insignificante (por ejemplo, convergencia). La Figura 5 representa esquemáticamente un estado de convergencia en el que el proceso Gaussiano modela con mayor precisión la función objetivo 4 con una banda de incertidumbre relativamente estrecha. En las modalidades de la presente descripción, los parámetros para la estimulación correspondientes a un máximo del rendimiento medio estimado en el modelo de proceso Gaussiano convergente pueden darse como los parámetros personalizados para el sujeto de prueba.

El procedimiento descrito anteriormente para refinar iterativamente un modelo de proceso Gaussiano también puede usarse para proporcionar el modelo de proceso gaussiano que se ingresa inicialmente en la etapa S21 en la Figura 1. El entrenamiento del modelo de proceso Gaussiano puede, por ejemplo, usar datos de entrenamiento que representan rendimientos (por ejemplo, rendimientos cognitivos y/o rendimientos motores, informe subjetivo) de cada uno de los múltiples sujetos en entrenamiento durante y/o después de la aplicación de estimulación transcraneal con múltiples combinaciones respectivas de parámetros para cada sujeto en entrenamiento. Como se describió anteriormente, el modelo de proceso Gaussiano puede entrenarse en un proceso de optimización Bayesiano iterativo que en cada etapa elige muestrear la siguiente donde una combinación de parámetros para la estimulación optimiza (por ejemplo, maximiza) una función de adquisición.

Como se representa esquemáticamente en la Figura 14, puede proporcionarse un aparato de procesamiento de datos 22 para realizar cualquiera de uno o más de los métodos implementados por ordenador descritos anteriormente. El aparato de procesamiento de datos 22 puede proporcionarse como un dispositivo autónomo o puede incorporarse en un sistema de estimulación transcraneal 20, como se representa en la Figura 14. El sistema de estimulación transcraneal 20 puede comprender una unidad de estimulación 24 que proporciona una estimulación a un sujeto. La estimulación transcraneal puede comprender uno o más de los siguientes: estimulación transcraneal con corriente alterna; estimulación transcraneal con ruido aleatorio; estimulación transcraneal con corriente continua; estimulación transcraneal magnética; ultrasonido transcraneal focalizado; y estimulación transcraneal lumínica. La unidad de estimulación 24 comprende hardware adecuado para aplicar la estimulación relevante (por ejemplo, uno o más electrodos 26 para la estimulación eléctrica transcraneal en el ejemplo mostrado). El aparato de procesamiento de datos 20 controla los parámetros de operación de la unidad de estimulación 24 para definir parámetros para la estimulación. Los parámetros para la estimulación pueden comprender uno o más de los siguientes: frecuencia, frecuencias, corriente, fase, duración, dosis, y región del cerebro. El aparato de procesamiento de datos 20 puede realizar cualquiera de los métodos implementados por ordenador descritos anteriormente que proporcionan parámetros personalizados para el sujeto y controlan los parámetros de operación de la unidad de estimulación 24 en base a los parámetros personalizados obtenidos para el sujeto.

Ejemplo detallado

Detalles adicionales sobre la optimización Bayesiana

Una función f puede usarse para indicar una función de caja negra desconocida para la cual no tenemos una expresión de forma cerrada, pero podríamos tener un número infinito de consultas. Además, esta función de caja negra es costosa y lleva mucho tiempo evaluar. Formalmente, dejemos $f: X \rightarrow \mathbb{R}$ (un conjunto de números reales que representan los valores de -100 a $+100$) sea una función de buen comportamiento definida en un subconjunto $X \subseteq \mathbb{R}^d$ de manera que d es el número de dimensiones. En el caso donde f representa el rendimiento cognitivo, resolver el siguiente problema de optimización global podría proporcionar parámetros óptimos mejorados x^* aplicando estimulación transcraneal

$$x^* = \operatorname{argmax}_{x \in X} f(x)$$

El algoritmo de BO puede usarse por ejemplo para encontrar el óptimo global del rendimiento aritmético, como se indica por las velocidades de deriva, de la función de caja negra $f(x)$ realizando una serie de evaluaciones $x_1, x_2, \dots, x_T$. Sin embargo, este enfoque aún no tiene en cuenta de manera óptima las variaciones en la capacidad de referencia (por ejemplo, el rendimiento cognitivo de referencia) entre sujetos diferentes.

Tener en cuenta diferentes datos de referencia (por ejemplo, rendimiento cognitivo)

Cada sujeto tiene datos de referencia individuales, que representan, por ejemplo, un rendimiento cognitivo de referencia (por ejemplo, capacidad aritmética), que puede representarse mediante un valor de datos de referencia c . El valor de datos de referencia c se proporciona por separado para cada sujeto. Los inventores han descubierto que los parámetros óptimos a usar para la estimulación transcraneal varían significativamente entre sujetos con referencias diferentes. Es decir, el parámetro óptimo x^* no es único para diferentes valores de los datos de referencia c . Los inventores han reconocido que los métodos para obtener parámetros para la estimulación pueden mejorarse adaptando el problema de optimización global descrito anteriormente para tener en cuenta

intrínsecamente los datos de referencia.

Se pueden tener en cuenta los datos de referencia reformulando el problema de optimización global para que se defina formalmente como:

$$x^*(c) = \operatorname{argmax}_{x \in X} f(x, c)$$

donde c es el valor de los datos de referencia. El parámetro óptimo x^* no se define globalmente, sino específicamente para la variable c .

El proceso Gaussiano para modelado conjunto de parámetros para la estimulación y los datos de referencia.

La BO tradicional (sin considerar los valores de los datos de referencia c) razona sobre f mediante la construcción de un proceso Gaussiano (GP) a través de evaluaciones $f \sim GP(m, k)$, donde m es la función media previa y k es la función de covarianza. Esta distribución flexible nos permite asociar una variable aleatoria distribuida normalmente en cada punto del espacio de entrada continuo. Por lo tanto, obtenemos la distribución predictiva para una nueva observación que también sigue una distribución Gaussiana y su media (μ) y varianza (σ^2) se dan por:

$$\begin{aligned} \mu(x') &= k(x'; X)K(X; X)^{-1}y \\ \sigma^2(x') &= k(x'; x') - k(x'; X)K(X; X)^{-1}k(x'; X)^T \end{aligned}$$

donde $K(U; V)$ es una matriz de covarianza cuyo elemento (i, j) se calcula como $k_{i,j} = k(x_i; x_j)$ con $x_i \in U$ y $x_j \in V$. Las observaciones de comportamiento se asocian típicamente con ruido que puede acomodarse en un modelo de proceso Gaussiano. Específicamente, cada $f(x)$ tiene una covarianza adicional consigo misma ya que se supone que el ruido es independiente que incluye una magnitud igual a la varianza del ruido:

$$y_i = f(x_i) + \epsilon_i \text{ donde } \epsilon_i \sim N(0, \sigma_n^2) \text{ donde } \sigma_n^2 \text{ es la variación del ruido.}$$

Cuando se considera el ruido, la salida sigue el proceso Gaussiano como $y \sim GP(m, k + \sigma_n^2 \delta_{i,j})$

donde $\delta_{i,j} = 1$ si $i = j$ es el delta de Kronecker. La función de covarianza para un proceso ruidoso se convierte en la suma de la covarianza de la señal y la covarianza del ruido. Particularmente, la función de covarianza entre dos observaciones puede calcularse como:

$$k(x_i; x_j) = \exp\left(-\frac{(x_i - x_j)^2}{2\sigma_l^2}\right) + \sigma_n^2 \delta_{i,j}$$

Para tener en cuenta los valores de los datos de referencia c , un posible enfoque sería construir un proceso Gaussiano y una optimización para cada valor de datos de referencia c , respectivamente. Sin embargo, tal enfoque sufre un problema crítico de eficiencia de datos. En concreto, el número de muestras de datos no es suficiente para estimar cada valor de datos de referencia c por separado. En las modalidades de la presente descripción, esta deficiencia se supera extendiendo el sustituto del proceso Gaussiano para modelar conjuntamente nuestra función objetivo f y la dimensión de valor de datos de referencia adicionales c . En este caso, la covarianza GP se convierte en:

$$k(\{x_i, c_i\}; \{x_j, c_j\}) = k(x_i, x_j) \times k(c_i, c_j)$$

donde $k(x_i, x_j)$ se define arriba $k(c_i, c_j) = \exp\left(-\frac{(c_i - c_j)^2}{2\sigma_c^2}\right)$. y Estas funciones de covarianza corresponden a los parámetros para los valores de σ_c^2 datos de estimulación y de referencia respectivamente. El parámetro de escala de longitud usado en $k(c_i, c_j)$ es diferente de σ_c^2 usado en $k(x_i, x_j)$. Por ejemplo, si la escala de longitud de los datos de referencia es extremadamente grande, significa que la función de rendimiento no está cambiando con respecto a los datos de referencia (por ejemplo, el rendimiento de referencia). Por otra parte, si es σ_c^2 pequeño, significa que la función de rendimiento está cambiando rápidamente con los datos de referencia. Posteriormente usamos la posibilidad marginal máxima para estimar estos parámetros de escala de longitud directamente a partir de los datos. Según nuestra modificación para que el GP tenga en cuenta los valores de los datos de referencia c , podemos estimar la media predictiva y la varianza predictiva de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \mu(x, c) &= k(\{x, c\}; Z)K(Z; Z)^{-1}y \\ \sigma^2(x, c) &= k(\{x, c\}; \{x, c\}) - k(\{x, c\}; Z)K(Z; Z)^{-1}k(\{x, c\}; Z)^T \end{aligned}$$

donde denotamos $Z = [X, C]$, y la matriz de covarianza contextualizada k se define arriba.

Función de Adquisición

5 Para seleccionar el siguiente punto a evaluar, se elegirá la función de adquisición $\alpha(x)$ para construir una función de utilidad que se base en el modelo de proceso Gaussiano mencionado anteriormente. En lugar de maximizar la costosa función f original, maximizamos la función de adquisición más barata para seleccionar el siguiente punto más óptimo:

$$10 \quad x_{t+1} = \underset{x \in X}{\operatorname{argmax}} \alpha(x)$$

En este problema de maximización auxiliar, la forma de la función de adquisición se conoce y puede optimizarse fácilmente mediante técnicas numéricas estándar. Una opción para la función de adquisición es el límite superior de confianza del proceso Gaussiano (GP-UCB):

$$15 \quad \alpha(x, c) = \mu(x, c) + \kappa \times \sigma(x, c)$$

20 donde $\mu(x, c)$ y $\sigma(x, c)$ son la media predictiva de GP y la varianza definidas anteriormente. En la fórmula anterior, κ es el parámetro que controla el equilibrio entre exploración y explotación. El valor de κ puede elegirse teóricamente siguiendo el enfoque presentado en Srinivas, Niranjn, Andreas Krause, Sham Kakade y Matthias Seeger. "Gaussian process optimization in the bandit setting: no regret and experimental design." En Actas de la 27ª Conferencia Internacional en la Conferencia Internacional en Aprendizaje Automático, páginas 1015-1022. 2010.

25 En los ejemplos realizados en el presente estudio, se usó la siguiente función de adquisición $\alpha(x)$:

$$\alpha(x) = \frac{V_{stim}}{V_{base}}$$

30 donde V_{stim} es la velocidad de deriva durante los 50 intentos de un bloque de multiplicación aritmética que se normaliza por la V_{base} que es la velocidad de deriva calculada en 25 pruebas a partir de la tarea de referencia. Para determinar la mejora entre la referencia y el bloque de estimulación, se calculó una segunda V_{base} sobre las otras 25 pruebas de la tarea de referencia. Se calculó una correlación de Pearson para determinar si las dos velocidades de deriva usadas como índice de mejora no diferían ($r=0,57$, $p<0,001$). Las funciones de adquisición se diseñaron para equilibrar la exploración del espacio de búsqueda y la explotación de las regiones prometedoras actuales. Se usó una fase inicial de 60 combinaciones aleatorias de frecuencia-corriente de tACS que se asignaron a los primeros 20 participantes del diseño de BO para determinar la cantidad de variación inducida por la estimulación. Decidimos usar una gran fase de prueba preliminar en nuestro paradigma para diseñar de manera confiable un algoritmo de Optimización Bayesiana que se base en una alta cantidad de datos.

40 Para escoger los hiperparámetros (parámetros estimados sin usar los datos observados) del siguiente bloque de estimulación, uno puede optimizar la mejora esperada (EI) sobre el mejor resultado actual o el GP-UCB. En resumen, es más probable que el UCB seleccione evaluaciones tanto con una alta media como una alta varianza. Se ha demostrado que la EI y el UCB son eficientes en el número de evaluaciones de funciones necesarias para encontrar el óptimo global de muchas funciones de caja negra multimodales. Durante el presente estudio, se aplicó la EI para encontrar el óptimo en el rendimiento aritmético. Por último, decidimos eliminar un valor de velocidad de deriva de 3,6 durante el procedimiento experimental debido a posibles efectos de techo en la BO. Además, debido a problemas técnicos un punto de dato no se incluyó en el procedimiento de BO. En total, adquirimos 148 iteraciones.

50 Resultados

Optimización Bayesiana personalizada de referencia a nivel de grupo

55 Las Figuras 6-8 representan mapas del rendimiento cognitivo previsto durante la estimulación de tres grupos respectivos de sujetos que tienen diferentes rendimientos cognitivos de referencia, en función de la frecuencia (eje vertical) y la corriente (eje horizontal) de la estimulación aplicada. El rendimiento cognitivo previsto se puede obtener mediante el uso de un modelo de proceso Gaussiano que modela conjuntamente el rendimiento en función de los parámetros de estimulación y los valores de datos de referencia. c , como se describió anteriormente con referencia a las Figuras 1-5. La Figura 6 representa un modelo para un rendimiento de referencia relativamente pobre (1SD por debajo de una velocidad de deriva media). La Figura 7 representa un modelo para el rendimiento de referencia medio (media = 0,055). La Figura 8 representa un modelo para un rendimiento de referencia relativamente alto (1SD por encima de la velocidad de deriva media). El eje vertical muestra el intervalo de frecuencia de la estimulación aplicada (0-50 Hz) y el eje horizontal muestra la corriente de estimulación (0-1,6 mA). El rendimiento aritmético se indica mediante un sombreado en base a las velocidades de deriva calculadas (bloque tACS/bloque de referencia). Las velocidades de deriva bajas se muestran en un sombreado más oscuro y las velocidades de deriva altas se

muestran en un sombreado más claro. El mejor punto inferido para el rendimiento aritmético, que puede usarse como base para proporcionar parámetros personalizados óptimos para la estimulación, se indica mediante un cuadrado blanco en cada figura.

Las Figuras 6-8 muestran que hay un cambio marcado de frecuencias más altas a más bajas y corrientes de rendimientos de referencia más bajas (pobres) a más altas (fuertes): para el ejemplo de ISD media de la Figura 6, los parámetros de operación óptimos fueron 38,67Hz y 0,97mA pico a pico; para el ejemplo medio de la Figura 7, los parámetros de operación óptimos fueron 16,67Hz y 0,88mA pico a pico, y para el ejemplo medio+ISD, los parámetros de operación óptimos fueron 18Hz y 0,60mA pico a pico. En este ejemplo, el valor de los datos de referencia era un parámetro continuo, de manera que se espera que la mejor combinación inferida de parámetros varíe a lo largo de este continuo. También debe tenerse en cuenta que los resultados de las Figuras 6-8 se derivan de pruebas que incluyeron un mayor número de sujetos con valores de datos de referencia inferiores al promedio (que representan rendimientos cognitivos de referencia inferiores al promedio) que sujetos con valores de datos de referencia superiores al promedio. Por lo tanto, los resultados de la Figura 6 son de mayor confianza con respecto a una estimación de la combinación óptima de parámetros de frecuencia-corriente que los resultados de la Figura 8.

Validación de la optimización del rendimiento aritmético mediante la optimización Bayesiana.

La Figura 9 es un gráfico que muestra la variación de un rendimiento optimizado (curva media) de los sujetos en función del rendimiento cognitivo de referencia. Los intervalos de confianza del 95% se indican sombreados. La Figura 9 muestra una fluctuación entre los sujetos con valores de datos de referencia bajos y altos, pero se observa una mejora significativa para todos los sujetos, con la estimulación que no es notablemente más efectiva para ningún grupo particular de sujetos (intervalo de valores de datos de referencia).

La Figura 10 representa la variación en los parámetros tACS personalizados (ejes verticales) propuestos por el algoritmo de BO en función del rendimiento cognitivo de referencia (eje horizontal). La línea continua representa la variación de la corriente de estimulación con el rendimiento cognitivo de referencia y la línea discontinua representa la variación de la frecuencia de estimulación con el rendimiento cognitivo de referencia. Este gráfico confirma un cambio de frecuencias y corrientes más altas en sujetos con una capacidad de referencia baja a frecuencias y corrientes más bajas cuando la capacidad de referencia aumenta, consistente con los modelos de BO a nivel de grupo que se muestran en las Figuras 6-8.

La Figura 11 representa una optimización aumentada de la función de caja negra $f(x)$ con la EI como función de adquisición a lo largo de un aumento en el número de iteraciones. La meseta estable muestra que la función de caja negra $f(x)$ se optimiza de manera confiable después de cada iteración.

Optimización Bayesiana personalizada

Hasta donde saben los inventores, el estudio actual es el primero que intenta optimizar el comportamiento humano complejo por medio de un enfoque de BO personalizado para obtener parámetros para la estimulación transcraneal, con la BO que se configura para modelar conjuntamente parámetros para la estimulación y los datos de referencia que representan la información personal sobre un sujeto que es independiente de cualquier estimulación transcraneal, como el rendimiento cognitivo de referencia. En la aplicación de ejemplo particular estudiada, el rendimiento aritmético se mejoró aplicando diferentes combinaciones de tACS de frecuencia-corriente sobre la red frontoparietal izquierda.

La Figura 12 muestra los resultados de ejecutar un análisis de simulación (una simulación tridimensional de Hartmann - se proporcionan detalles adicionales más abajo) para comparar el rendimiento del presente método para encontrar parámetros óptimos para la estimulación transcraneal (curva superior, en base a usar la función de adquisición EI) con lo que puede obtenerse muestreando aleatoriamente el espacio de parámetros (curva inferior). A lo largo de la ventana de 60 iteraciones representada, se puede ver que el mejor valor encontrado aumenta mucho más rápidamente mediante el uso del método presente que con el muestreo aleatorio y alcanza un nivel significativamente más alto al principio de la ventana de iteración que el que jamás se alcanza con el enfoque de muestreo aleatorio.

La Figura 13 compara el uso de una BO que solo modela parámetros para la estimulación (curva inferior) con el uso de una BO personalizada que modela conjuntamente parámetros para la estimulación y el rendimiento cognitivo de referencia (curva superior). Puede observarse que la BO personalizada (curva superior) es capaz de encontrar eficientemente los valores más altos encontrados a lo largo de 100 iteraciones, mientras que la BO convencional que solo modela los parámetros para la estimulación (curva inferior) no lo hace. En otras palabras, se logran niveles de rendimiento cognitivo más altos (por ejemplo, valores de velocidad de deriva) cuando se usa la metodología de la presente descripción en base al modelado conjunto de parámetros para la estimulación y datos de referencia, en comparación con el muestreo aleatorio de parámetros. Este hallazgo se aplica independientemente de si se usaron funciones de adquisición EI o GP-UCB.

EEG y capacidad de referencia

La literatura anterior sugiere una relación positiva entre la conectividad theta frontoparietal (4-7,5 Hz) y la capacidad de referencia aritmética debido a la importancia de esta banda de frecuencia en el procesamiento cognitivo de alto nivel que incluye la aritmética. Sin embargo, no se encontró nada al ejecutar un modelo de regresión para la conectividad en el intervalo de 4-8 Hz (todos $p > 0,3$). Lo mismo se aplica a la conectividad beta (13-40 Hz) (todas $p > 0,1$) y a la energía theta frontal ($p = 0,88$). Sin embargo, nuestros hallazgos de los modelos de BO resaltan un fuerte efecto en el rendimiento en el intervalo de frecuencia beta (14-30 Hz) para sujetos con capacidades de referencia promedio y altas. Por lo tanto, examinamos la relación entre la capacidad de referencia y la energía beta de referencia de manera exploratoria. Encontramos una relación positiva entre las dos (correlación no paramétrica (spearman): $r_s = 0,29$, $p = 0,03$). En otras palabras, los sujetos con mayores habilidades aritméticas de referencia tienen mayor energía beta en comparación con los sujetos con menores habilidades aritméticas de referencia lo que corrobora los resultados del modelo de BO a nivel de grupo discutidos anteriormente con referencia a las Figuras 6-8.

Detalles adicionales sobre métodos de ejemplo

Sujetos y permiso ético

Cincuenta sujetos dieron su consentimiento por escrito antes del inicio del estudio. Cada individuo recibió una compensación financiera de 50 libras. Además de esta compensación, los sujetos tenían la posibilidad de ganar unas 50 libras adicionales en base a su rendimiento. Se usaron datos de comportamiento de todos los 50 participantes, con edades entre 18-30 años, para la Optimización Bayesiana (edad promedio = $22,52 \pm$ desviación estándar (SE) = 4,09, 31 mujeres, todas diestras, nivel educativo terminado; 1 GCSE, 14 nivel A, 17 estudiantes universitarios y 18 de posgrados; En el sistema educativo del Reino Unido, GCSEs se refiere a la educación secundaria y nivel A se refiere al nivel avanzado que puede conducir a la universidad). Todos los sujetos no informaron contraindicaciones para la estimulación eléctrica (ver los datos complementarios para la lista completa de detección), así como tampoco historia de discalculia, dislexia o déficit de atención. El estudio propuesto recibió la aprobación ética del Comité Interdivisional de Ética de Investigación de Ciencias Médicas de la Universidad de Oxford (número de protocolo: MSD-IDREC-C2-2014-033).

Resumen del paradigma y los estímulos experimentales.

En el transcurso del experimento, los participantes completaron cuatro bloques de cincuenta problemas de multiplicación, que consisten de un bloque de referencia (por ejemplo, para obtener un valor métrico de referencia) y tres bloques de estimulación (por ejemplo, para obtener datos de prueba para refinar el modelo de proceso Gaussiano). Después de que se registró un EEG inicial en estado de reposo (rs-EEG) de 4 minutos, se explicó la tarea a los sujetos y ellos completaron 10 ensayos de práctica, seguidos del bloque de referencia durante el cual no se administró tACS. Luego los participantes se sometieron a tres bloques de multiplicaciones en los que recibieron tACS. Antes de cada bloque tACS, se ejecutó el algoritmo de BO para determinar los parámetros de estimulación (intensidad de corriente y frecuencia) que se administrarán durante el siguiente bloque experimental, en base al rendimiento del participante individual en el bloque de referencia (es decir en base al valor de los datos de referencia para ese sujeto). El algoritmo seleccionó automáticamente los parámetros de estimulación y los administró mientras que mantenía el cegamiento tanto del participante como del experimentador. Se volvió a registrar Rs-EEG después de cada bloque de estimulación.

Estímulos Conductuales

El rendimiento aritmético se probó mediante el uso de un paradigma de cálculo aritmético, que consiste de problemas que involucran un número de un solo dígito multiplicado por un número de dos dígitos, con un resultado de tres dígitos. Se usó un paradigma de cálculo en lugar de un paradigma de recuperación ya que el cálculo se ha asociado con una mayor activación en la red frontoparietal. Ninguna de las multiplicaciones incluyó operandos con los dígitos 0, 1, 2, para tener en cuenta las variaciones de dificultad. Además, el operando de dos dígitos no era menor que 15 y no existía salida de dígitos idénticos. A los sujetos se les presentó visualmente un problema de multiplicación en una pantalla con una respuesta correcta e incorrecta colocada debajo del problema de multiplicación en el lado izquierdo y derecho. La posición de la respuesta correcta e incorrecta se asignó aleatoriamente a los lados derecho e izquierdo de la pantalla y siempre diferían en 10 dígitos. Por último, cada problema de multiplicación aritmética que consiste de un problema novedoso.

Medición de habilidades de referencia.

Se presentó una tarea aritmética de referencia que contenía 50 multiplicaciones aritméticas diferentes para medir la capacidad aritmética individual en términos de tiempos de respuesta y precisión. Subsecuentemente, se calcularon las velocidades de deriva de referencia para cada sujeto de acuerdo con el modelo de difusión EZ de dos opciones. Se eligió este modelo para combinar de manera confiable el tiempo de respuesta y la precisión en un resultado que puede optimizarse mediante el procedimiento de Optimización Bayesiana. Las 50 pruebas completadas en el bloque de referencia se dividieron aleatoriamente en dos, y se calcularon dos velocidades de deriva separadas. Uno se usó como una medida de la capacidad de referencia del participante, mientras que el otro se usó para normalizar las velocidades de deriva calculadas durante la fase de optimización (por ejemplo, durante el procedimiento

experimental de la Optimización Bayesiana). Esto se hizo para eliminar la dependencia entre la puntuación de capacidad de referencia del participante y la puntuación normalizada en cada bloque de estimulación. Para reducir la fatiga, los sujetos tuvieron un descanso de 30 segundos después de cada 10 intentos. Después de completar la tarea de referencia, los sujetos tuvieron un breve descanso (~3 minutos) donde luego continuaron con el procedimiento experimental de Optimización Bayesiana.

Procedimiento experimental de la Optimización Bayesiana

Previo a cada bloque de estimulación, se ejecutó el procedimiento de Optimización Bayesiana para determinar los parámetros de estimulación a usar. En total, durante el procedimiento experimental se administraron 150 problemas de multiplicación diversos (tres bloques de 50 ensayos). La combinación de parámetros tACS (frecuencia y corriente) se cambió para cada sujeto y entre cada bloque en dependencia de la optimización Bayesiana. Además, el rendimiento de la tarea de referencia se ingresó como una variable contextual (por ejemplo, como valor métrico de referencia c). Por lo tanto, la optimización del rendimiento conductual se basó en la frecuencia y la corriente de tACS junto con la capacidad cognitiva de referencia, como lo indica, por ejemplo, la velocidad de deriva como valor métrico de referencia. Cada sujeto recibió tres combinaciones diferentes de tACS de frecuencia- corriente mientras calculaba mentalmente problemas aritméticos. Subsecuentemente, los sujetos tenían que indicar qué respuesta era correcta lo más rápido posible. La indicación de la respuesta correcta se realizó presionando un botón izquierdo o derecho en un cuadro de respuesta situado en frente del participante que corresponde a la posición de la respuesta en la pantalla. Se explicó al participante que debía responder lo más preciso y rápido posible. Después de cada bloque, se calcularon inmediatamente las velocidades de deriva del rendimiento y se midió otro rs-EEG durante cuatro minutos.

Estimulación Transcraneal por Corriente Alterna (tACS)

La estimulación por corriente alterna siempre se administró a la red frontoparietal izquierda. Los procedimientos tACS incluyeron dos electrodos de estimulación (3,14 mm de diámetro) NG Pistim Ag/AgCl (F3 y P3) con un electrodo de retorno (Cz) mediante el uso del Starstim 32 (Neuroelectrics, Barcelona). Las impedancias de los electrodos se mantuvieron a <10 kΩ. La intensidad de estimulación osciló entre 0,1 mA - 1,6 mA de pico a pico en las etapas de 0,1 para la fase de prueba preliminar del estudio. Para la optimización, también se añadió 0 mA para controlar posibles influencias simuladas. Elegimos esta intensidad máxima de estimulación en base a un pequeño estudio piloto en 3 sujetos para determinar la intensidad máxima cómoda.

La estimulación se administró de manera doble ciega durante los tres bloques experimentales con un máximo de 10 minutos para cada bloque. La estimulación inició 45 s antes del inicio del bloque y cambió después de cada bloque. Si los sujetos recibieron una intensidad de estimulación de 0 mA durante un bloque (estimulación simulada), se inició una aceleración y una disminución de 30 s para proporcionar las sensaciones cutáneas iniciales durante la estimulación para asegurar el cegado. Cuando el sujeto completó un bloque antes de 10 minutos, la estimulación se redujo durante 30 s y el sujeto procedió al rs-EEG de cuatro minutos. Tenga en cuenta que en los casos donde los sujetos completaron la tarea más rápido que 10 minutos, no recibieron la duración completa de la estimulación (24 de 150 bloques de estimulación tuvieron una duración menor que 10 minutos, pero más de 7,84 min y 126 bloques de estimulación tuvieron una duración de más de 10 minutos). Esto no plantea ningún problema ya que el estudio actual sólo investigó los efectos en línea de tACS. Después de completar un bloque relacionado con una combinación de tACS, el participante completó un cuestionario en el que se le hicieron varias preguntas diseñadas para medir el nivel de sensaciones experimentadas durante la estimulación (ver la información complementaria para el cuestionario completo). Usamos estos datos para evaluar la relación entre la calificación de intensidad de cada sensación y la amplitud de tACS.

Análisis de simulación

Se realizaron varias simulaciones para validar el procedimiento cBO durante el rendimiento aritmético y tACS. Este análisis apunta a mostrar que la BO puede superar el muestreo aleatorio de diferentes combinaciones de tACS de frecuencia y corriente. Además, queríamos comparar los efectos de las diferentes funciones de adquisición (EI y UCB) y diferentes dimensiones que oscilan de 3 a 6. Tenga en cuenta que el estudio actual contenía tres dimensiones, específicamente, frecuencia, corriente, y capacidad de referencia individualizada (valor métrico de referencia). Por lo tanto, ejecutamos 60 iteraciones usando la función Hartmann que incluía cuatro mínimos locales para tres dimensiones similares a nuestro procedimiento experimental de la BO en la que tenemos tres dimensiones. Se hizo lo mismo para las funciones de Hartmann que usa 6 dimensiones, la función de Ackley que usa 5 dimensiones, y la función G que usa 4 dimensiones. Estas simulaciones estuvieron libres de ruido ya que la BO se usa principalmente en contextos libres de ruido. Por el contrario, los estudios en humanos son propensos a evaluaciones ruidosas. Por lo tanto, decidimos introducir ruido en la simulación ejecutando la misma función tridimensional de Hartmann para diferentes valores de variación de ruido El rendimiento en estas simulaciones se

comparó en términos de la distancia desde la ubicación conocida del (σ_n^2) optimizador con la distancia euclidiana como métrica. Por último, usamos la función de Hartmann para comparar la BO que modela solo parámetros de estimulación con la BO que modela conjuntamente parámetros de estimulación y datos de referencia.

Análisis EEG de energía espectral y conectividad theta frontoparietal.

Los datos de rs-EEG de los conjuntos de datos restantes se separaron en segmentos de 2 segundos con una superposición de 1 segundo y se colocaron en ventanas con una ventana de Hann. Subsecuentemente, los datos se transformaron al dominio de la frecuencia mediante la Transformación Rápida de Fourier (FFT). Las bandas de frecuencia theta (4-7,5 Hz) y beta (14-30 Hz) se calcularon de acuerdo con su energía relativa (μV^2) y normalizadas por medio de la división de la energía de frecuencia absoluta de cada banda de frecuencia por la energía absoluta promedio en el intervalo de 1,5-30 Hz. Además, decidimos normalizar la energía por medio de dividir la energía de frecuencia absoluta del valor de frecuencia tACS aplicado por la energía absoluta promedio en el intervalo de 4-50 Hz. Se calculó el índice de retraso de fase ponderado (wPLI) en el intervalo theta y beta para determinar la sincronización del retraso de fase entre las áreas frontal y parietal izquierda de referencia y después de cada bloque tACS. Este cálculo se realizó para los canales complementarios F3 y P3. Se calculó theta wPLI para 4-8 Hz en etapas de 1 Hz y se calculó beta wPLI de 14 - 30 Hz en etapas de 4 Hz. Además, normalizamos wPLI calculando el wPLI en la frecuencia tACS específica dividida por el wPLI de referencia en la misma frecuencia.

Primero, los valores atípicos se eliminaron con la distancia de Cook antes de ejecutar los modelos estadísticos. Para centrarse en la relación entre la capacidad de referencia aritmética y la energía espectral, se ejecutaron modelos de regresión separados con la energía theta y beta como factor dependiente. Igualmente, probamos si había una relación entre las puntuaciones de conectividad theta y beta frontoparietal ejecutando varios modelos de regresión en etapas de 1 Hz para theta wPLI y etapas de 4 Hz.

Trabajo experimental sobre el TDAH

A continuación, se describe el trabajo que demuestra la eficacia del método descrito para obtener parámetros personalizados para la estimulación eléctrica transcraneal (denominada más abajo como "tES") cuando se aplica al tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

Se diseñó una función simulada para demostrar la utilidad de tener en cuenta la heterogeneidad del TDAH para adaptar los parámetros tES óptimos mediante el uso de la optimización Bayesiana personalizada. La función simulada se configuró con dos dimensiones de entrada: (1) La Intensidad de corriente tES (mA) que oscila de 0,1 a 2,0 y (2) La Neurofisiología (TBR) que oscila de 0,6 a 3,0. Se consideró la Neurofisiología como la variable personalizada, que es específica para cada participante. La salida de la función simulada fue el resultado clínico, que para fines ilustrativos osciló de -1 (resultado pobre) a 1 (resultado deseado).

La función simulada se visualiza en la Figura 15 (en 3D) y 16 (en 2D, con los puntos máximos indicados por círculos blancos). En base a hallazgos anteriores, se esperaba que aquellos con TBR más alto necesitarían una corriente más alta que aquellos con TBR más bajo. Dada la variable personalizada de Neurofisiología, los inventores seleccionaron la Intensidad de Corriente, probaron la función, y observaron el Resultado Clínico. Tenga en cuenta que no es posible controlar ni optimizar esta variable personalizada.

Se ejecutaron y compararon tres enfoques: 1) Búsqueda aleatoria, 2) optimización Bayesiana no personalizada (en adelante, optimización Bayesiana) y 3) optimización Bayesiana personalizada (que puede implementarse mediante el uso de cualquiera de los métodos para obtener parámetros personalizados descritos anteriormente), en 30 iteraciones, que incluyen 6 puntos elegidos al azar al principio. El programa fue implementado en Python. Cada iteración tardó dos segundos en sugerir un nuevo parámetro.

El verdadero parámetro óptimo para cada valor de Neurofisiología, que el científico/clínico desconoce, se muestran como puntos negros en la Figura 17. Se puede ver que diferentes valores de Neurofisiología requerirán una Intensidad de Corriente diferente para permitir el mejor Resultado Clínico.

El mejor parámetro estimado en la iteración final mediante optimización Bayesiana y la optimización Bayesiana personalizada se visualizan en la Figura 18. Los parámetros sugeridos mediante la optimización Bayesiana personalizada se representan mediante cuadrados blancos. Los verdaderos parámetros óptimos se representan mediante puntos negros. Los resultados de la optimización Bayesiana se representan mediante la línea discontinua blanca. Se puede ver que los parámetros sugeridos por la optimización Bayesiana personalizada (cuadrados blancos) están muy cerca de los verdaderos parámetros óptimos (puntos negros). Por el contrario, la optimización Bayesiana, que no considera los valores personalizados de Neurofisiología, sugiere una línea plana (línea blanca discontinua).

La Figura 19 muestra los parámetros seleccionados mediante la optimización Bayesiana personalizada en iteraciones. Los puntos elegidos aleatoriamente de la fase inicial se representan mediante cuadrados negros y los puntos seleccionados mediante la optimización Bayesiana personalizada se representan mediante cuadrados blancos. Estos puntos se condicionan al valor de Neurofisiología, como lo indican las líneas blancas discontinuas. A partir de esto resulta evidente que la optimización Bayesiana personalizada puede identificar la región de alto rendimiento, ya que la mayoría de sus parámetros seleccionados permanecen dentro de la región de alto valor (gris

oscuro). Una propiedad conveniente de la optimización Bayesiana personalizada es que, si bien selecciona principalmente puntos en regiones de alto valor, preserva cierta probabilidad de que la exploración obtenga información sobre la función subyacente.

- 5 La Figura 20 compara el rendimiento entre métodos. La Figura 20 muestra que la optimización Bayesiana personalizada superó tanto a la optimización Bayesiana como a la Búsqueda Aleatoria en términos de proporcionar el mejor resultado clínico. El rendimiento de la optimización Bayesiana personalizada en una etapa temprana (en la iteración 10) se logra sólo más tarde mediante la optimización Bayesiana y la Búsqueda Aleatoria (después de 20 y 30 iteraciones, respectivamente). En otras palabras, la optimización Bayesiana personalizada fue dos veces más rápida que la optimización Bayesiana y tres veces más rápida que la Búsqueda Aleatoria en este experimento, por lo
- 10 que requiere significativamente menos recursos.

REIVINDICACIONES

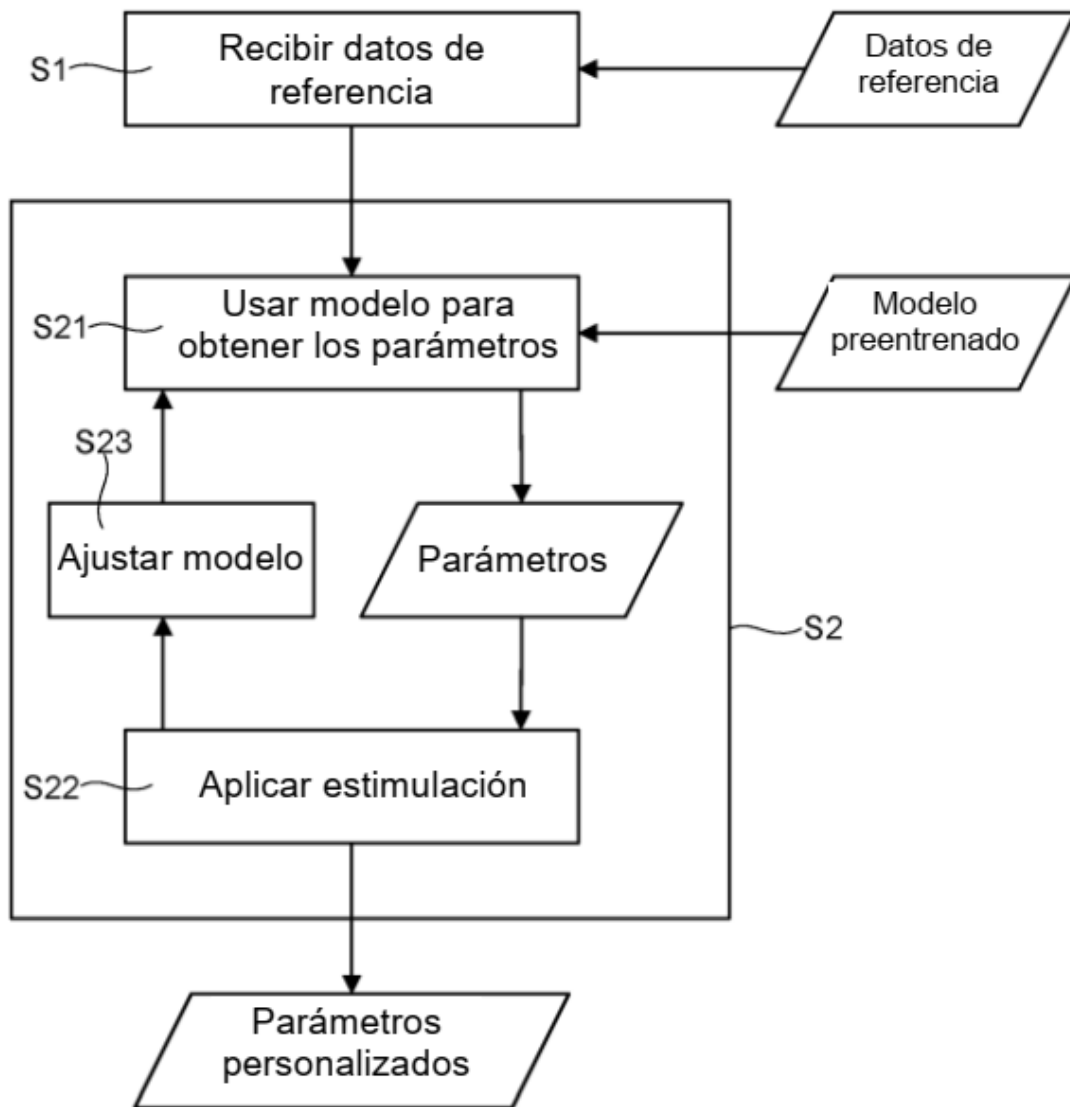
1. Un método implementado por ordenador para obtener parámetros personalizados para la estimulación transcraneal, que comprende:
 - 5 recibir datos de referencia sobre un sujeto de prueba (S1), los datos de referencia que comprenden información sobre el sujeto de prueba adquirida antes de la estimulación transcraneal aplicada al sujeto de prueba; y
 - usar un modelo de proceso Gaussiano de rendimiento de uno o más sujetos en entrenamiento para obtener parámetros personalizados para la estimulación transcraneal para el sujeto de prueba en base a los datos de referencia recibidos (S2), en donde:
 - 10 el proceso Gaussiano modela conjuntamente el rendimiento del sujeto durante y/o después de la estimulación transcraneal en función de ambos
 - i) parámetros que definen la estimulación transcraneal; y
 - ii) los datos de referencia para el uno o más sujetos en entrenamiento.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en donde los datos de referencia representan un rendimiento sin influencia de la estimulación transcraneal.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la obtención de los parámetros personalizados (S2) comprende, además:
 - 20 obtener datos de prueba que representan rendimientos del sujeto de prueba durante y/o después de la aplicación de la estimulación transcraneal con múltiples combinaciones respectivas de parámetros;
 - refinar el modelo de proceso Gaussiano mediante el uso de los datos de prueba obtenidos; y
 - usar el modelo de proceso Gaussiano refinado para obtener los parámetros personalizados.
- 25 4. El método de la reivindicación 3, en donde el modelo de proceso Gaussiano se refina en un proceso de optimización Bayesiano iterativo que en cada etapa elige muestrear el siguiente donde una combinación de parámetros para la estimulación optimiza una función de adquisición.
5. El método de la reivindicación 4, en donde la función de adquisición se configura para que sea
 - 30 informáticamente más barata de optimizar que una función objetivo del modelo de proceso Gaussiano y en donde la función de adquisición comprende opcionalmente uno o más de los siguientes: el límite de confianza superior del proceso Gaussiano; y la mejora esperada.
6. El método de cualquier reivindicación anterior, que comprende además entrenar un modelo de proceso
 - 35 Gaussiano para proporcionar el modelo de proceso Gaussiano usado para obtener los parámetros personalizados.
7. El método de la reivindicación 6, en donde el entrenamiento del modelo de proceso Gaussiano comprende
 - 40 usar datos de entrenamiento que representan los rendimientos de cada uno de los múltiples sujetos en entrenamiento durante y/o después de la aplicación de la estimulación transcraneal con múltiples combinaciones respectivas de parámetros para cada sujeto en entrenamiento.
8. El método de la reivindicación 7, en donde el modelo de proceso Gaussiano se entrena en un proceso de
 - 45 optimización Bayesiano iterativo que en cada etapa elige muestrear el siguiente donde una combinación de parámetros para estimulación optimiza una función de adquisición.
9. El método de la reivindicación 8, en donde la función de adquisición se configura para que sea
 - 50 informáticamente más barata de optimizar que una función objetivo del modelo de proceso Gaussiano y en donde la función de adquisición comprende opcionalmente uno o más de los siguientes: el límite de confianza superior del proceso Gaussiano; y la mejora esperada.
10. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde:
 - la estimulación transcraneal comprende uno cualquiera o más de los siguientes: estimulación transcraneal con corriente alterna; estimulación transcraneal con ruido aleatorio; estimulación transcraneal con corriente continua; estimulación transcraneal magnética; ultrasonido transcraneal focalizado; y estimulación transcraneal lumínica; y/o
 - 55 los parámetros para la estimulación transcraneal comprenden uno o más de los siguientes: frecuencia, frecuencias, corriente, fase, duración, dosis y región del cerebro.
11. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde:
 - los rendimientos se representan mediante uno o más de los siguientes: precisión; tiempo de reacción; puntuación de la prueba; y presentación de informes subjetivos; y/o
 - 60 los rendimientos se representan mediante un valor de velocidad de deriva obtenido aplicando un modelo de decisión de difusión a los resultados de las pruebas realizadas por el sujeto respectivo.
12. Un aparato de procesamiento de datos que comprende un procesador configurado para realizar el método de
 - 65 cualquier reivindicación anterior.

13. Un programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa se ejecuta en un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

5 14. Un portador de datos legible por ordenador que tiene almacenado el programa informático de acuerdo con la reivindicación 13.

10 15. Un sistema de estimulación transcraneal, que comprende:
una unidad de estimulación configurada para proporcionar estimulación transcraneal a un sujeto; y
un aparato de procesamiento de datos configurado para controlar los parámetros de operación de la unidad
de estimulación para definir parámetros de la estimulación transcraneal, en donde:
el aparato de procesamiento de datos se configura para realizar el método de cualquiera de las
reivindicaciones 1-11 para obtener parámetros personalizados para el sujeto y controlar los parámetros operativos
de la unidad de estimulación en base a los parámetros personalizados obtenidos.

Figura 1



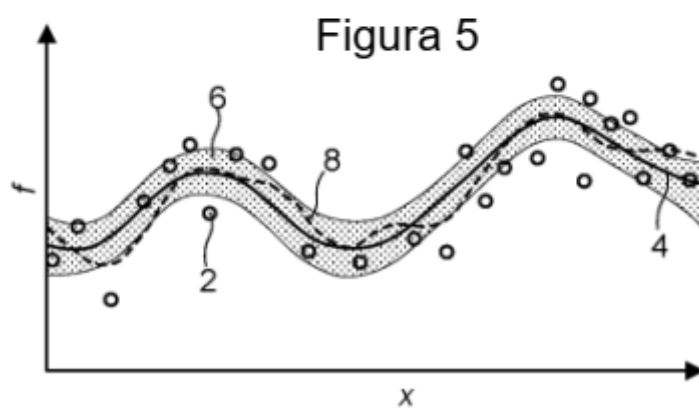
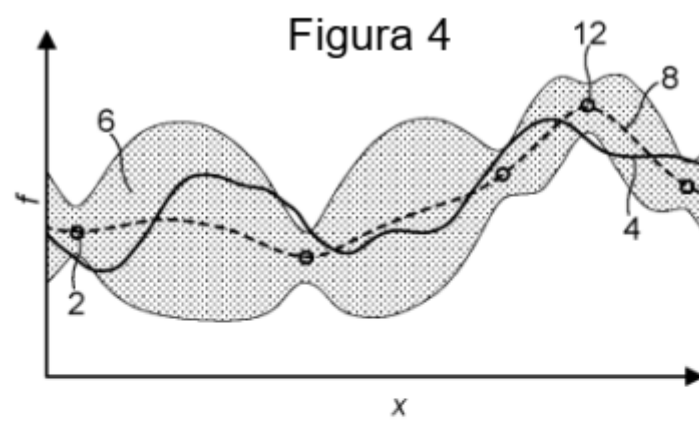
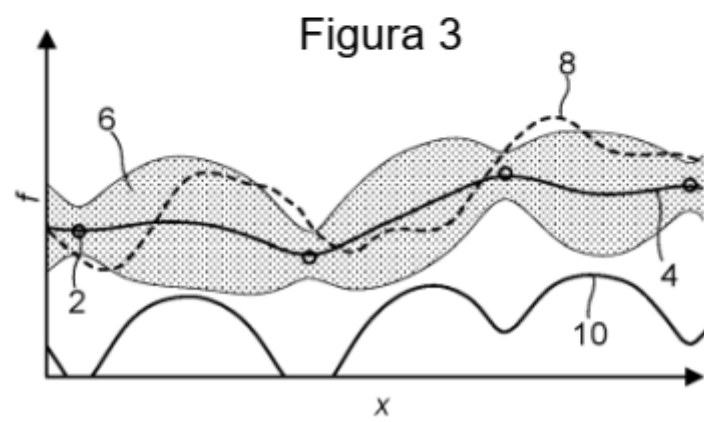
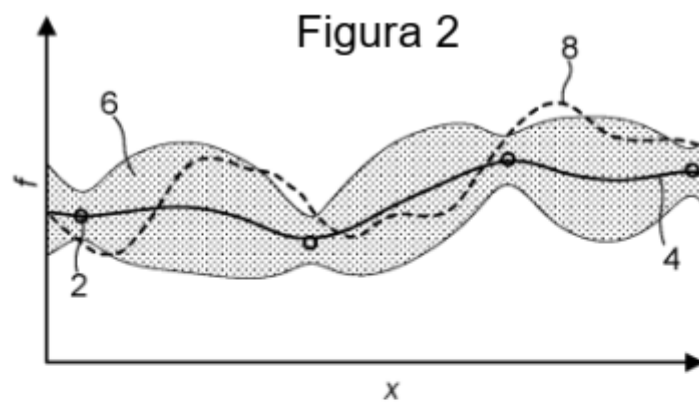


Figura 6

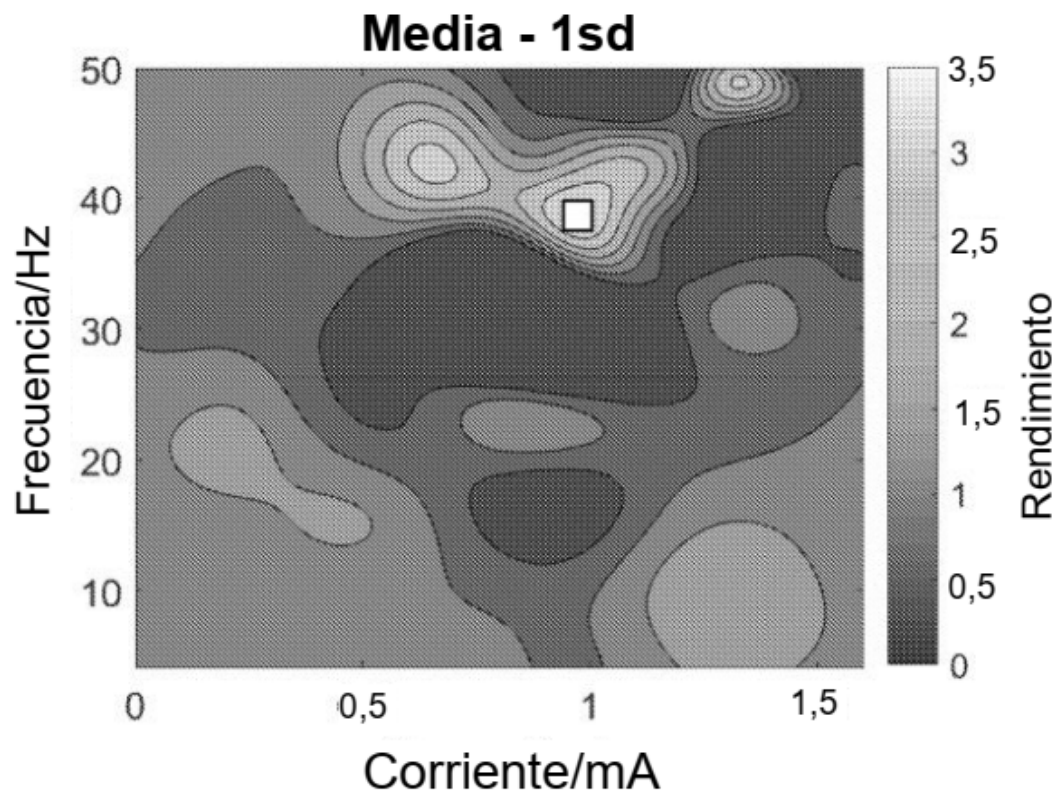


Figura 7

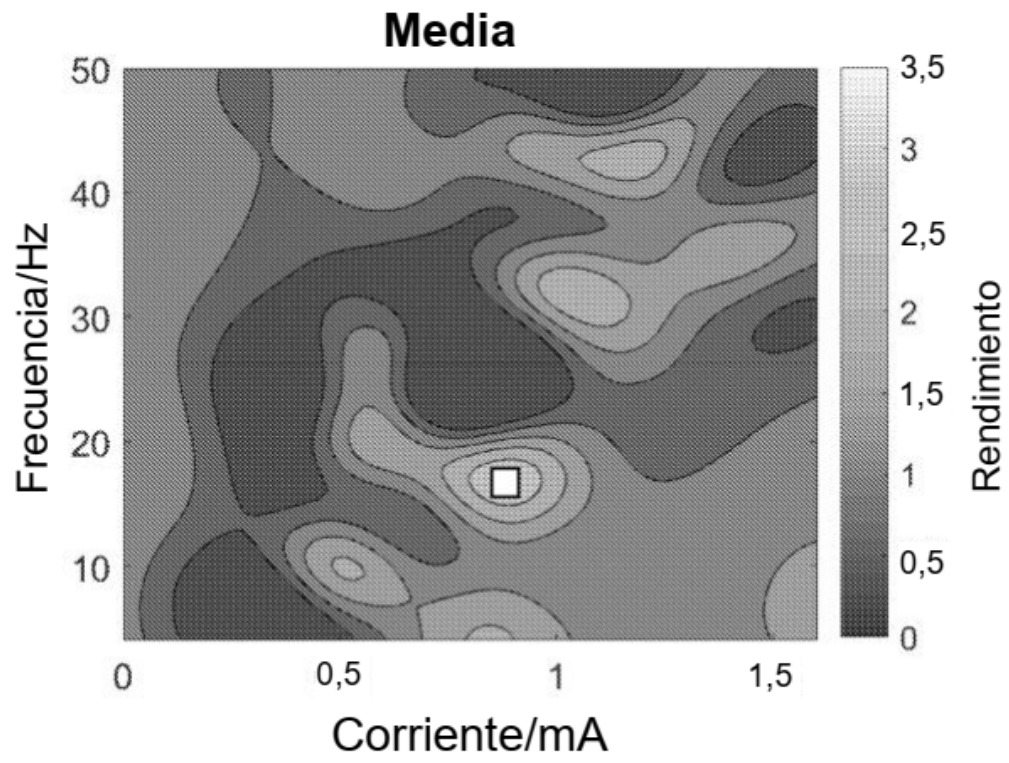


Figura 8

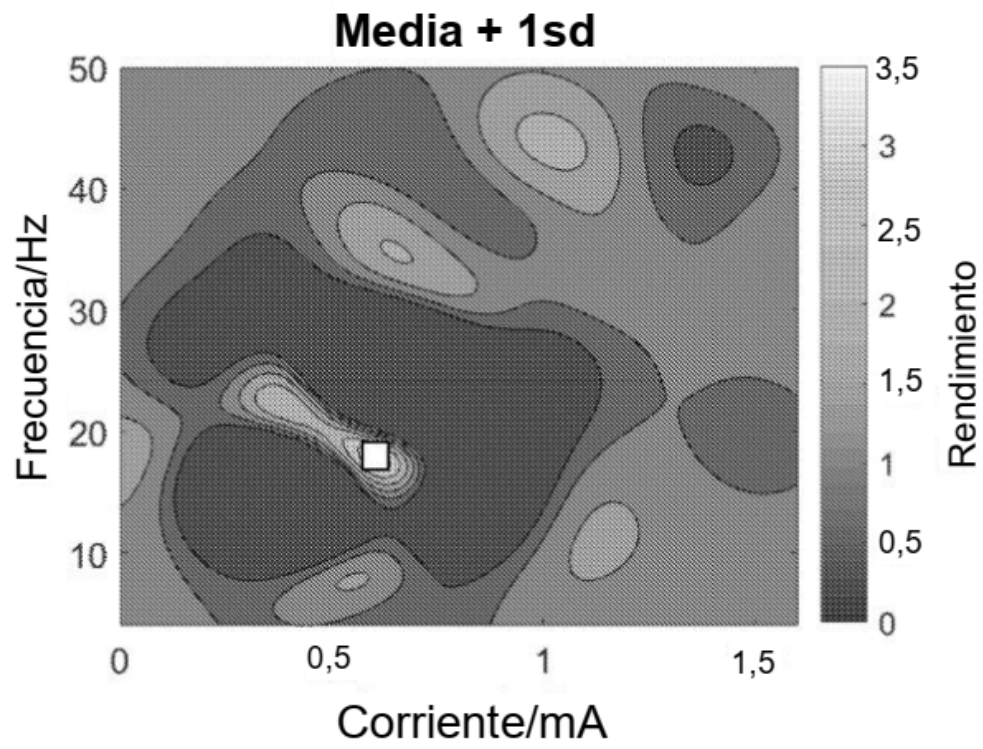


Figura 9

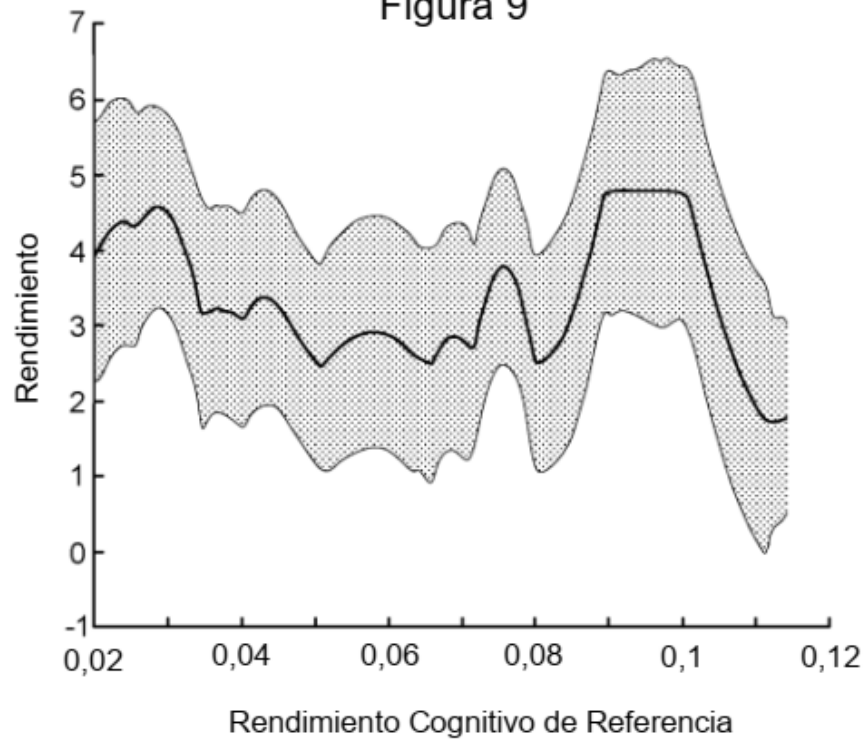


Figura 10

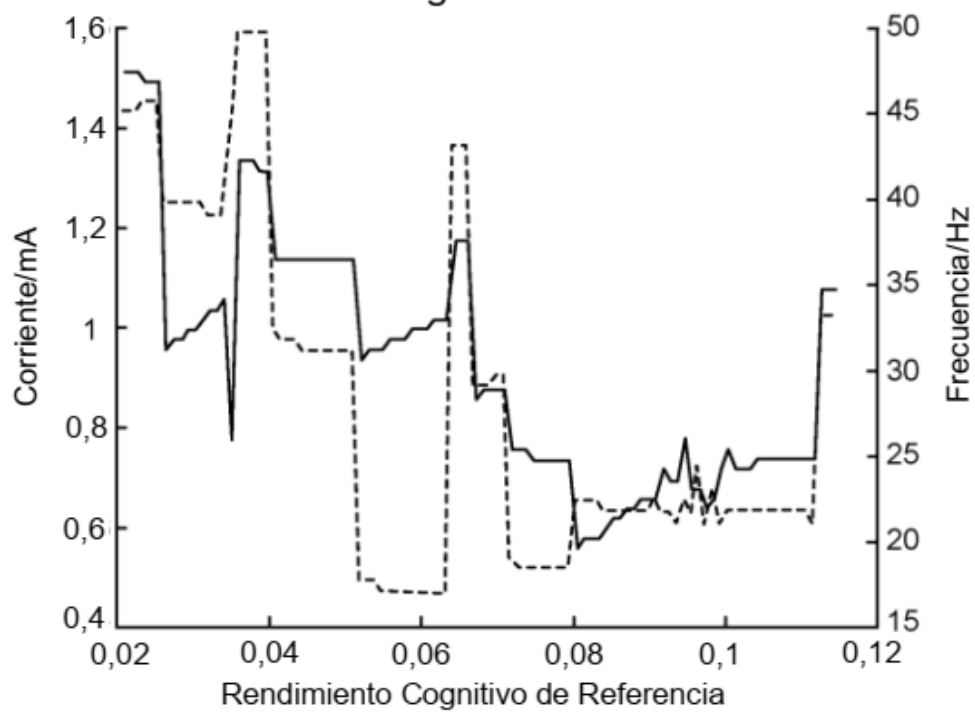


Figura 11

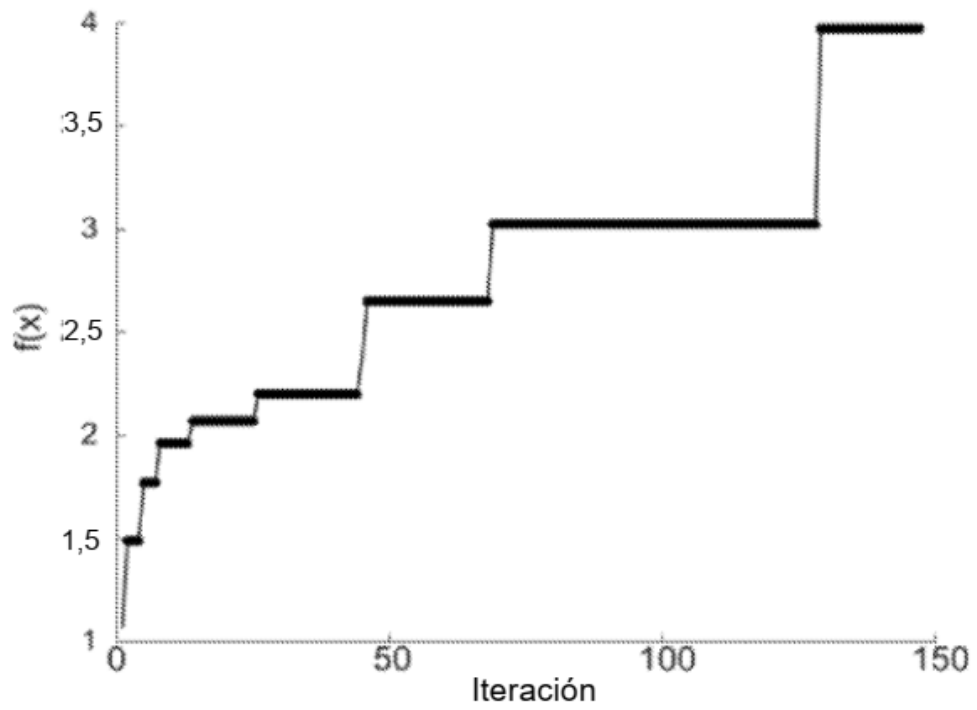


Figura 12

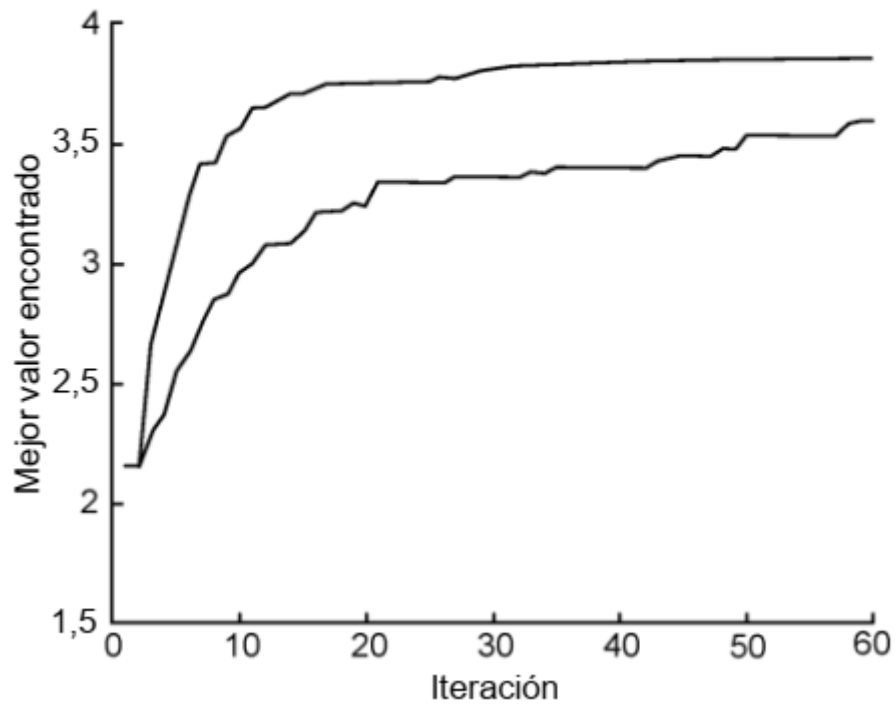


Figura 13

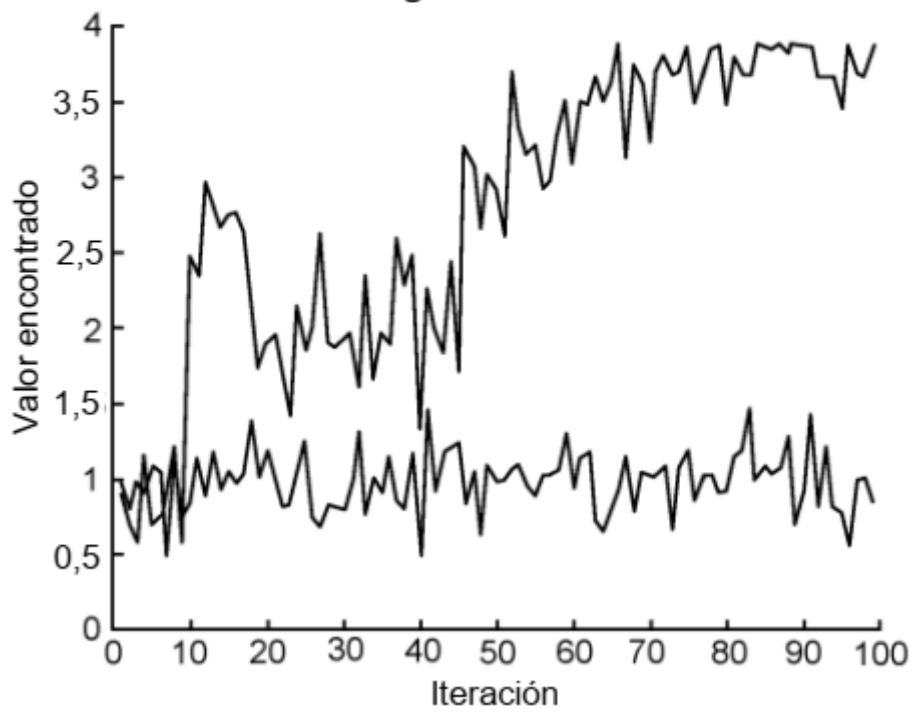


Figura 14

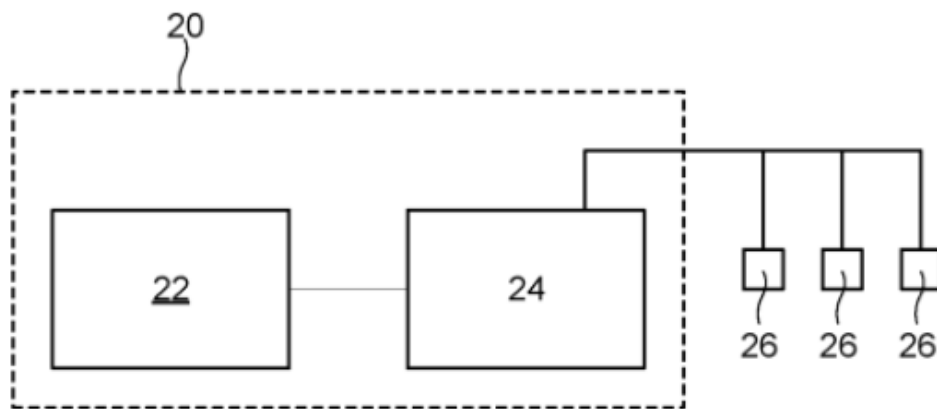


Figura 15

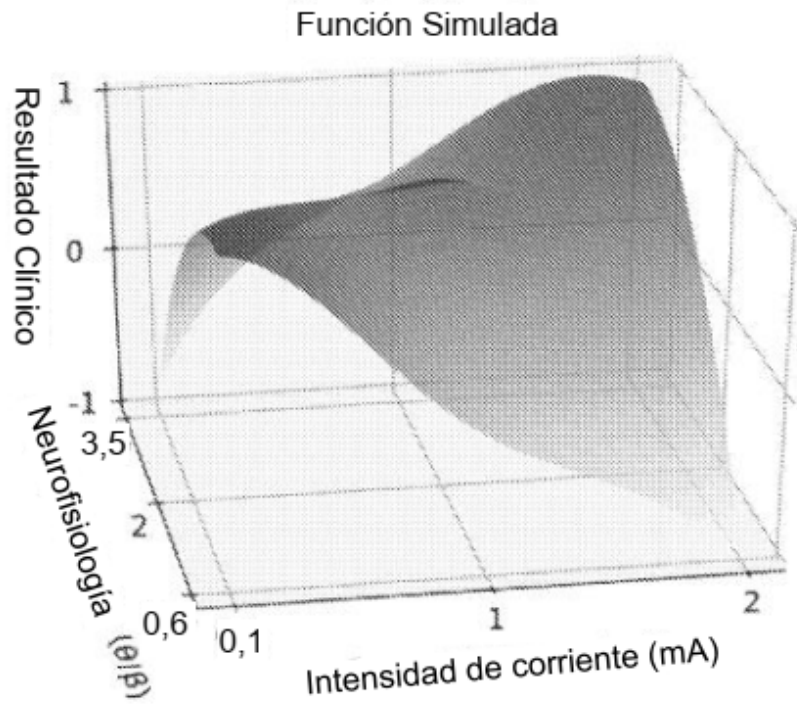


Figura 16

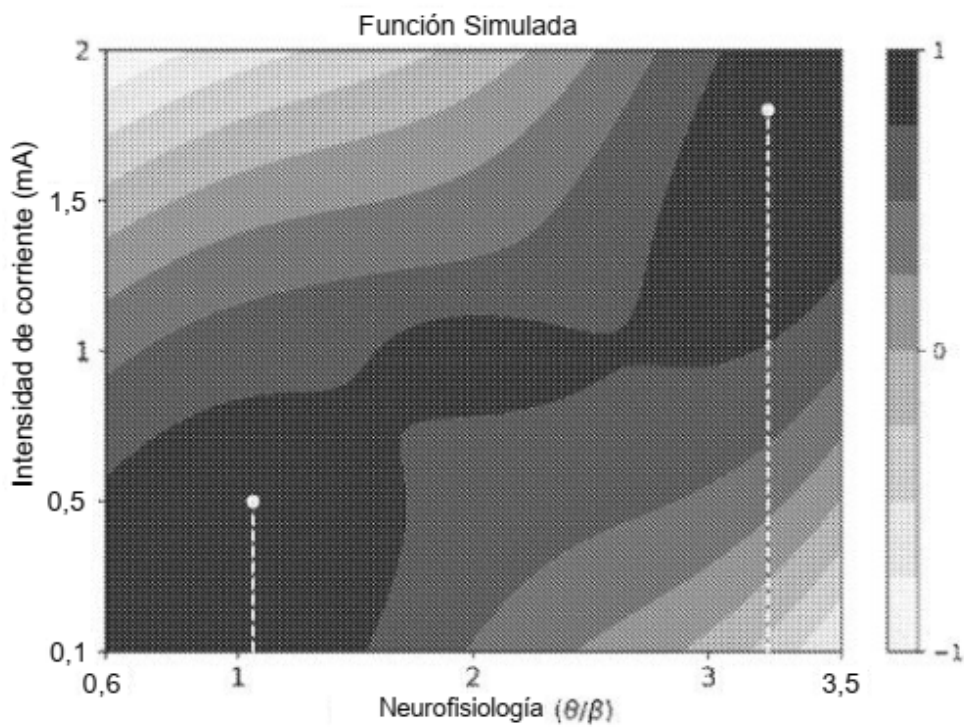


Figura 17

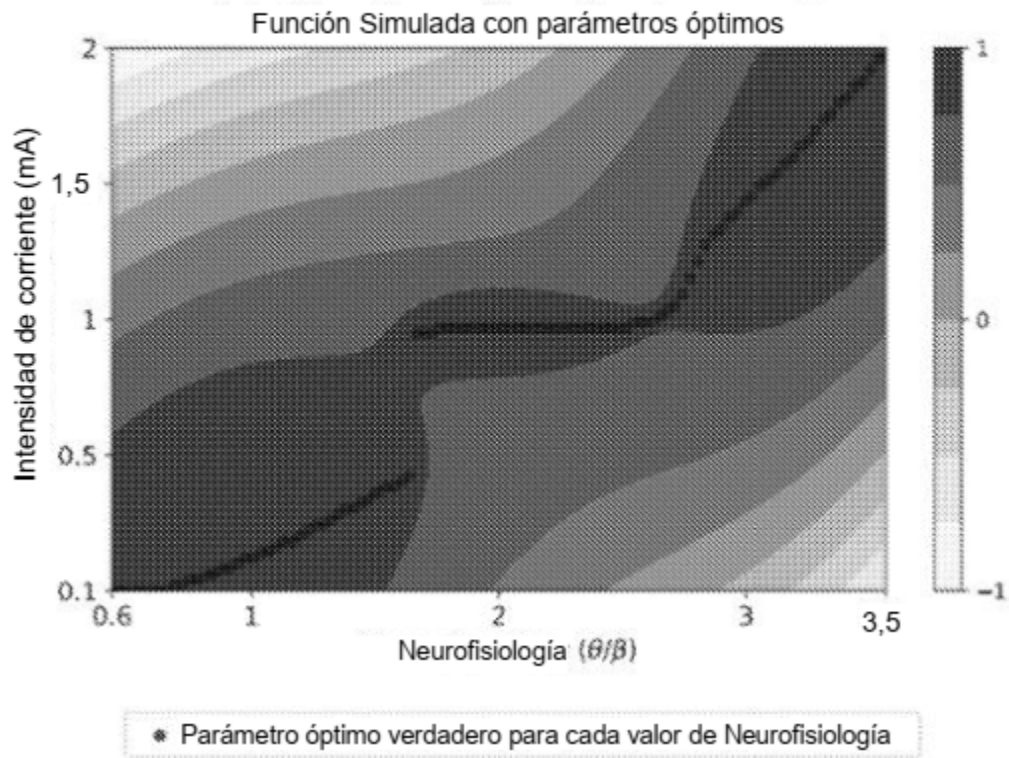


Figura 18

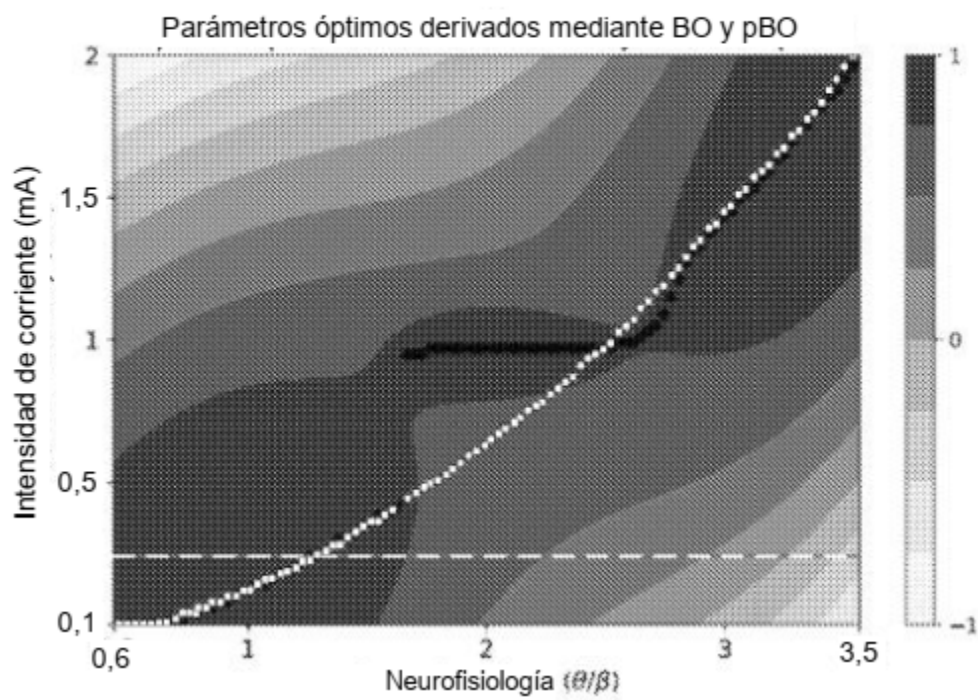


Figura 19

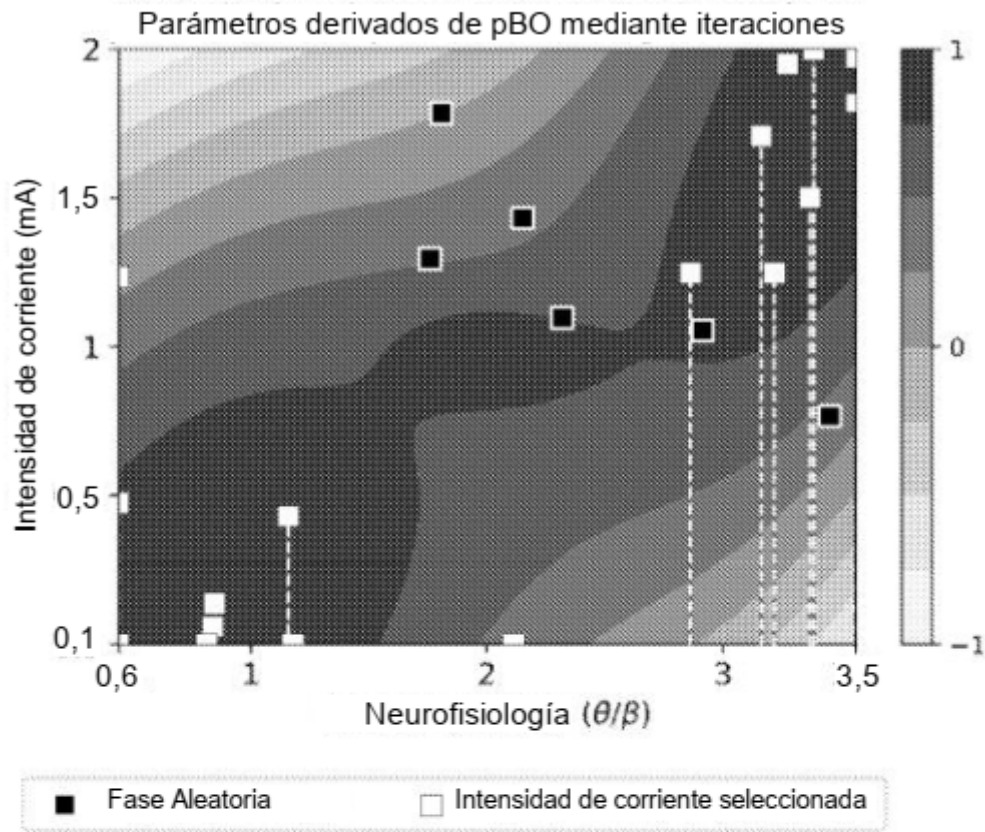


Figura 20

Función Simulada

