



MEMORIA CIENTÍFICO-TÉCNICA DE PROYECTOS INDIVIDUALES
Convocatoria 2021 - «Proyectos de Generación de Conocimiento»

AVISO IMPORTANTE - La memoria no podrá exceder de 20 páginas. Para rellenar correctamente esta memoria, lea detenidamente las instrucciones disponibles en la web de la convocatoria. Es obligatorio rellenarla en inglés si se solicita 100.000 € o más (en costes directos).

IMPORTANT – The research proposal cannot exceed 20 pages. Instructions to fill this document are available in the website. If the project cost is equal or greater than 100.000 €, this document must be filled in English.

1. DATOS DE LA PROPUESTA – PROPOSAL DATA

IP 1 (Nombre y apellidos): Marcos Martínez

IP 2 (Nombre y apellidos): Carlos Ramos

TÍTULO DEL PROYECTO (ACRÓNIMO): Nuevos procedimientos para el diagnóstico de TDAH mediante el uso de técnicas de neuroimagen y procesamiento del lenguaje natural. (NeuroNALAP)

TITLE OF THE PROJECT (ACRONYM): Novel ADHD diagnostic procedures through the use of neuroimaging techniques and PLN. (NeuroNALAP)

2. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA - BACKGROUND, CURRENT STATUS AND JUSTIFICATION OF THE PROPOSAL

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una de las afecciones neurológicas con mayor incidencia entre los niños [1,2], caracterizada por síntomas de falta de atención e impulsividad, con subtipos que incluyen o no hiperactividad [3,4]. Estos síntomas tienen graves consecuencias sobre la socialización y el desarrollo académico durante la infancia [5], y a menudo persisten hasta la edad adulta, donde dificultan el mantenimiento de las relaciones personales y pueden reducir drásticamente la productividad del individuo [6]. De esta forma, el TDAH no solo produce grandes pérdidas sociales para los pacientes y sus allegados, sino también pérdidas económicas para la sociedad, que justifican el gran interés en procedimientos diagnósticos automatizados de alta calidad.

El TDAH también tiene una importante dimensión social que afecta al diagnóstico. Se ha demostrado que el subtipo hiperactivo (TDAH II) se manifiesta principalmente en varones, mientras que el no hiperactivo (TDAH I) está asociado a pacientes femeninos [7,8]. El comportamiento hiperactivo es una de las señales más evidentes del trastorno, por lo que esto da lugar a que se diagnostique con mucha menor frecuencia en mujeres. Algunos autores han propuesto que no hay una diferencia real entre ambos subtipos, sino que son el resultado de diferencias sociales en la educación de niños y niñas [8]. Es un hecho ampliamente reconocido que las niñas tienden a sufrir mucha mayor presión de su entorno para ser tranquilas o calladas, lo que podría favorecer la internalización de los síntomas. Pese a que la tasa de mujeres entre los pacientes diagnosticados con TDAH está en torno al 10-20%, estudios que tienen en cuenta las diferencias de género sugieren que la enfermedad de hecho tiene una incidencia similar entre mujeres y hombres [9,10]. Algo similar parece ocurrir con la población afroamericana en EEUU [11], u otros grupos

marginalizados, por lo que los procedimientos de diagnóstico de TDAH automatizados no solo deben igualar la efectividad de los métodos convencionales, sino mitigar sus sesgos.

Sin embargo, incluso en el mejor de los casos el diagnóstico convencional de TDAH es subjetivo y contiene numerosos errores. Estudios con cientos de miles de pacientes revelan altas tasas de diagnóstico incorrecto [12] y hasta un 20% de falsos positivos [8]. El método más usado actualmente se basa en el *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM)* [3] desarrollado por la Asociación Americana de Psiquiatría, a través de entrevistas, cuestionarios e inspecciones por parte de psiquiatras infantiles. Los test psicológicos y evaluaciones que implican son marcadamente subjetivos y suelen dar lugar a resultados poco fiables o confusión con otras patologías. Estos defectos han suscitado gran interés en el desarrollo de técnicas diagnósticas basadas en información objetiva como datos personales de los pacientes o análisis de neuroimagen.

En los últimos años ha crecido ampliamente el uso de técnicas de neuroimagen médica, principalmente electroencefalografía (EEG), tomografía por resonancia magnética (MRI) y derivados como el MRI funcional (fMRI), para el diagnóstico de distintas afecciones neurológicas [13]. Estas técnicas revelan aspectos morfológicos y funcionales del cerebro con alta resolución y son de especial interés en patologías donde la causa biológica sigue siendo desconocida, como la enfermedad de Alzheimer (EA), el trastorno del espectro autista (TEA), o el propio TDAH. La señal EEG es barata y accesible, pero solo mide la actividad global en la superficie del cerebro, mientras que las señales MRI son más costosas y están a disposición de solo unos pocos hospitales, pero aportan información mucho más detallada que permite estudiar la actividad e interacciones de cualquier región del cerebro. Pese a su interés en enfermedades con causa biológica desconocida, la principal limitación de estas técnicas sigue siendo el propio desconocimiento de la enfermedad. En base al estudio de estas señales se han propuesto diversos modelos de patogénesis, como diferentes patrones de actividad cortical [14,15], pero ninguno de ellos ha permitido encontrar reglas de diagnóstico fiables a partir de información clínica o neuroimagen. Esta limitación justifica el reciente interés en desarrollar métodos de diagnóstico basados en aprendizaje automático, que puedan extraer la información discriminativa contenida en las señales de EEG o fMRI de forma más efectiva que los análisis manuales.

Las técnicas de aprendizaje automático, especialmente con el desarrollo del aprendizaje profundo, han demostrado ser muy útiles para resolver problemas difíciles de abordar para el ser humano en multitud de campos, incluido el diagnóstico médico. Así, trabajos recientes las han aplicado para tratar de predecir ataques epilépticos [16], depresión [17] o EA [18] a partir de señales de EEG o fMRI.

En el caso de diagnóstico de TDAH, las señales de EEG se han analizado fundamentalmente mediante técnicas clásicas de preprocesado, construcción manual de características y aplicación de clasificadores no neuronales. Por ejemplo, [19] aplicó máquinas de vectores de soporte (SVMs) tras un proceso de inventariado, alcanzando un 98% de precisión en solo 4 pacientes. [20] utilizó dimensión fractal y complejidad Lempel-Ziv como características no lineales también junto a clasificadores SVM obteniendo una sensibilidad de 95%. Un año más tarde, [21] también probó a aplicar una SVM sobre intervalos limitados de la señal, alcanzando solo un 91% de precisión. Otros trabajos obtienen mejores resultados al seleccionar características en base al rendimiento final del método, entre los que cabe destacar aquellos que aplican aprendizaje profundo, como [22] que aplicó EEGNet, una red preentrenada para analizar señales EEG para obtener una precisión del 83% en la discriminación de TDAH, y un 70% en la discriminación de subtipos. Muchos otros trabajos han explorado el uso de redes neuronales convolucionales (CNNs), cómo [23-25], produciendo precisiones de más del 97%. Pese a los excelentes resultados

que se han conseguido con esquemas de clasificación por aprendizaje profundo, todavía queda un largo camino antes de que sean aplicables. El principal motivo es que todos los trabajos con EEG hasta la fecha utilizan conjuntos de datos con menos de 300 individuos totales (cuando el aprendizaje automático suele necesitar miles de datos para poder aprender problemas de manera eficaz), y la mayoría menos de 50 [20,25,26], de modo que las métricas comunicadas corresponden a una muestra muy sesgada de pacientes. En muchos casos este sesgo no corresponde solo a una muestra muy baja sino a grandes diferencias en la representación de distintos géneros, o la ausencia de otras enfermedades que dificulten la clasificación. Por ejemplo, [22], [26] y [27] utilizan conjuntos con menos de un 20% de pacientes TDAH femeninos. Antes de siquiera considerar la posible aplicación de modelos de aprendizaje automático para diagnóstico sería necesario evaluarlos sobre conjuntos con muchos más individuos, con gran diversidad, y con pacientes de enfermedades que puedan ser confundidas con TDAH. Además, las redes neuronales aplicadas en EEG siguen sin ser tan sofisticadas como las que aplican MRI, con pocos ejemplos de arquitecturas especializadas y ninguno de híbridas que puedan explotar toda la información temporal y espacial de las señales.

Lo contrario ocurre en el caso de MRI. Aunque hay trabajos que usan características manuales [26,28] y clasificadores no neuronales [26], la mayoría optan por aprendizaje profundo con arquitecturas híbridas. [29] usó una red combinada CNN y LSTM junto a un paso previo de aumentación de datos para obtener un 65% de precisión. [30] probó un autoencoder (AE) convolucional variacional (CVAE) para extraer características del conectoma funcional, con lo que consiguió una precisión del 86%. También hay ejemplos, como [31], de *separated-channel CNNs* con capas de atención, aunque con resultados ligeramente peores. Los trabajos de fMRI también utilizan conjuntos de datos de mayor tamaño y más diversos. A excepción de [32], [33] y [34], todos utilizan el conjunto *ADHD-200*, que cuenta con 937 participantes procedentes de 8 sitios [35]. Aunque este conjunto es mucho más grande e incluye participantes de distintos países, sigue sufriendo problemas de diversidad como una representación muy baja de participantes mayores de 18 años. Por otro lado, las ventajas del ADHD-200 solo son relevantes cuando los estudios aplican y valoran el mismo método diagnóstico sobre los datos de todos los sitios a la vez. Otros autores, en cambio, aplican uno diferente para cada sitio y reportan la precisión media [30,36,37]. Esta segunda aproximación da lugar a eficacias comparables a las de los trabajos EEG (80-90%), pero cabe esperar que, al igual que estos, correspondan a estimaciones sesgadas. En cambio, los trabajos que usan todos los sitios obtienen rendimientos del 70-80%, donde aún cabe un gran margen de mejora.

Una opción que se ha explorado en distintos artículos para alcanzar dicha mejora es la incorporación de características adicionales, basadas, por ejemplo, en otras características personales o médicas de los pacientes [30,38]. En este proyecto se propone otra posibilidad, el uso de características del lenguaje a través de procesamiento de lenguaje natural (PLN).

Las técnicas de PLN (Procesamiento del Lenguaje Natural) han empezado a aplicarse recientemente al diagnóstico médico mediante análisis de historiales clínicos [39-42], monitorización en redes sociales [43] o características del lenguaje como base para pruebas diagnósticas. Esta última posibilidad ha sido explorada principalmente en la detección de EA, donde se busca identificar señales tempranas de deterioro cognitivo leve [44-46], aunque también hay abundantes trabajos en TEA [47] y depresión [48], enfermedades donde se producen cambios en las interacciones sociales o habilidades necesarias para el lenguaje, y donde la causa biológica es desconocida. Este también sería el caso del TDAH, donde se ha observado que los síntomas de inatención o impulsividad afectan a diversas características en el ámbito de la interacción social y la pragmática [49,50].

Pese a la abrumadora evidencia de manifestaciones lingüísticas del TDAH, aún no se ha explorado la posibilidad de incluir características PLN para su diagnóstico. Sin embargo, es razonable suponer que los avances que se han producido en EA y TEA se puedan transferir a esta enfermedad. Un aspecto clave a la hora de incorporar características de PLN es definir el tipo de textos que se van a recoger. La mayoría de artículos actuales recurren a someter los pacientes a pruebas como cuestionarios [51,52], relatar una historia [53,54] o mantener una conversación [59], siendo la más frecuente la cookie theft task [54,56-58]. El otro aspecto clave para obtener buenos resultados es el modelo y preprocesamiento utilizados. [59] obtuvo unos de los mejores resultados, 88% de precisión para casi 200 individuos, con datos PLN obtenidos por procesamiento de audio junto a una red CNN-BiLSTM. Sin embargo, los mejores resultados se obtienen consistentemente mediante el uso de BERT, ya sea como clasificador [60,61] o como etapa de preprocesamiento [62].

Este proyecto busca dar un primer paso hacia un método de diagnóstico automático de TDAH que iguale o supere los métodos clásicos mediante la combinación de los avances que se han producido en las líneas de EEG, MRI y PLN, y se fundamenta sobre las siguientes hipótesis de partida:

Hipótesis de partida 1: disponer de un conjunto de datos de gran tamaño, con formato unificado y sesgos controlados es fundamental para desarrollar un modelo de aprendizaje automático capaz de generalizar correctamente y alcanzar la fiabilidad del diagnóstico de TDAH tradicional, así como para disponer de evidencia sólida que garantice dicha fiabilidad.

Hipótesis de partida 2: los modelos híbridos de aprendizaje profundo desarrollados que consiguen resultados punteros en el análisis de señales MRI, también serían los más apropiados para analizar señales EEG en caso de contar con grandes conjuntos de datos.

Hipótesis de partida 3: los pacientes TDAH presentan características lingüísticas distintivas útiles para el diagnóstico. De esta forma, las pruebas y modelos más efectivos que se usan en el diagnóstico PLN de otras enfermedades pueden extenderse al TDAH.

Hipótesis de partida 4: las señales de EEG, MRI y características del lenguaje pueden complementarse entre sí, y su combinación también será necesaria para alcanzar al diagnóstico tradicional.

De acuerdo a estas hipótesis, en este proyecto se propone, inicialmente, desarrollar un conjunto de datos con varios miles de pacientes (mínimo número de datos recomendado para poder obtener resultados óptimos en aprendizaje automático), que incluya individuos de distintas edades, géneros y con otras afecciones neurológicas, y que aúne datos de EEG, MRI y pruebas de lenguaje de dichos pacientes. A continuación se desarrollarán modelos diagnósticos paralelos sobre cada fuente de datos de acuerdo a los mejores resultados revelados por un estudio exhaustivo de la bibliografía. Tras valorar la efectividad de cada uno por separado, se desarrollará un sistema para obtener una predicción final en base a los resultados individuales y se comprobará si se puede prescindir de alguna de las fuentes para simplificar el proceso. Finalmente el conjunto será anonimizado para ponerlo a disposición de la comunidad científica, creando un estándar que facilite el progreso en trabajos posteriores del mismo campo.

El desarrollo de estas propuestas implica un gran esfuerzo interdisciplinar en ámbitos de ciencias de la salud y neurología, procesamiento del lenguaje natural, tratamiento de señales y aprendizaje profundo, para lo cual se dispone de un equipo IPs especializados en biomedicina, aprendizaje automático y procesamiento de señal respectivamente. Además, se cuenta con profesionales con amplia experiencia en procesamiento de lenguaje y

arquitecturas vanguardistas de aprendizaje automático. También se cuenta con asesoramiento externo en materia legal para respetar la privacidad de los pacientes involucrados en la elaboración del conjunto de datos y cumplir las normativas pertinentes del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de cara a su publicación en abierto.

Bibliografía

1. **Kooji S.J., Bejerot S. Blackwell et al.** 2010. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 10, 67.
2. **Ronald C. Kessler, Lenard Adler, M.D. et al.** 2013. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry* 163:4, 716-723
3. **American Psychiatric Association.** 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm16>
4. **Solanto, M.** 2000. The Predominantly Inattentive Subtype of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Spectrums*, 5(6), 45-51.
5. **Larry J. Seidman, Eve M. Valera, and Nikos Makris.** 2005. Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 57 (6 2005), 1263–1272. Issue 11.
6. **Jessica C. Agnew-Blais, Guilherme V. Polanczyk et al.** 2018. Young adult mental health and functional outcomes among individuals with remitted, persistent and late-onset ADHD. *The British Journal of Psychiatry* 213, 526–534. Issue 3.
7. **FLORENCE LEVY, DAVID A. HAY, et al.** 2005. Gender Differences in ADHD Subtype Comorbidity. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry* 44 (4 2005), 368–376. Issue 4.
8. **Ioana Petre.** 2019. Explaining Gender Differences in the Diagnosis of ADHD in Children. 183-197.
9. **Viktória Simon, Pál Czobor et al.** 2009. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 194 (3 2009), 204–211. Issue 3.
10. **Charles Lung-Cheng Huang, Shih-Feng Weng, and Chung-Han Ho.** 2016. Gender ratios of administrative prevalence and incidence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) across the lifespan: A nationwide population-based study in Taiwan. *Psychiatry Research* 244 (10 2016), 382–387.
11. **Moody M.** 2016. From Under-Diagnoses to Over-Representation: Black Children, ADHD, and the School-To-Prison Pipeline. *J Afr Am St* 20, 152–163.
12. **Willcutt E.G.** 2012. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* 9, 490–499.
13. **Amirmasoud Ahmadi, Mehrdad Kashefi, Hassan Shahrokhi, y Mohammad Ali Nazari.** 2021. Computer aided diagnosis system using deep convolutional neural networks for ADHD subtypes. *Biomedical Signal Processing and Control* 63 (2021), 102227.
14. **Celestino Rodríguez, Paloma González-Castro, Marisol Cueli, Debora Areces, y Julio A. González-Pienda.** 2016. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Diagnosis: An Activation-Executive Model. *Frontiers in Psychology* 7 (2016).
15. **M. van Lieshout, M. Luman, J. Buitelaar, N.N.J. Rommelse, and J. Oosterlaan.** 2013. Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review. *Clinical Psychology Review* 33, 4 (2013), 539–560.
16. **Khansa Rasheed, Adnan Qayyum et al.** 2021. Machine Learning for Predicting Epileptic Seizures Using EEG Signals: A Review. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 14 (2021), 139–155.
17. **Behshad Hosseinifard, Mohammad Hassan Moradi, and Reza Rostami.** 2013. Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 109 (3 2013), 339–345. Issue 3.
18. **Ali Khazaei, Ata Ebrahimzadeh, and Abbas Babajani-Feremi.** 2016. Application of advanced machine learning methods on resting-state fMRI network for identification of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior* 10 (9 2016), 799–817. Issue 3.
19. **Alaa Eddin Alchalabi, Shervin Shirmohammadi et al.** 2018. FOCUS: Detecting ADHD Patients by an EEG-Based Serious Game. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 67 (7 2018), 1512–1520. Issue 7.

20. **Güven A., Altinkaynak M. et al.** 2022. Correction To: Combining functional near-infrared spectroscopy and EEG measurements for the diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neural Comput & Applic* 34, 6581.
21. **He Chen, Wenqing Chen, Yan Song, Li Sun, and Xiaoli Li.** 2019. EEG characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience* 406 (2019), 444–456.
22. **Amirali Vahid, Annet Bluschke et al.** 2019. Deep Learning Based on Event-Related EEG Differentiates Children with ADHD from Healthy Controls. *Journal of Clinical Medicine* 8 (7 2019), 1055. Issue 7.
23. **Zirui Zhang and Xiaoli Li.** 2019. Use transfer learning to promote identification ADHD children with EEG recordings. In 2019 *Chinese Automation Congress (CAC)*. 2809–2813.
24. **Patricia Amado-Caballero, Pablo Casaseca de-la Higuera et al.** 2020. Objective ADHD Diagnosis Using Convolutional Neural Networks Over Daily-Life Activity Records. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 24 (9 2020), 2690–2700. Issue 9.
25. **Amirmasoud Ahmadi, Mehrdad Kashefi, Hassan Shahrokhi, and Mohammad Ali Nazari.** 2021. Computer aided diagnosis system using deep convolutional neural networks for ADHD subtypes. *Biomedical Signal Processing and Control* 63 (1 2021), 102227.
26. **Muthuraman Muthuraman, Vera Moliadze et al.** 2019. Multimodal alterations of directed connectivity profiles in patients with attention-deficit/hyperactivity disorders. *Scientific Reports* 9, 20028. Issue 1.
27. **Miray Altinkaynak, Nazan Dolu et al.** 2020. Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder with combined time and frequency features. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 40 (7 2020), 927–937. Issue 3.
28. **Tianyi Wang and Sei ichiro Kamata.** 2019. Classification of Structural MRI Images in Adhd Using 3D Fractal Dimension Complexity Map. *IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, 215–219.
29. **Zhenyu Mao, Yi Su et al.** 2019. Spatio-temporal deep learning method for ADHD fMRI classification. *Information Sciences* 499 (10 2019), 1–11.
30. **Ming-Shan Gao, Fu-Sheng Tsai, and Chi-Chun Lee.** 2020. Learning a Phenotypic-Attribute Attentional Brain Connectivity Embedding for ADHD Classification using rs-fMRI. 2020 *42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine Biology Society (EMBC)*, 5472–5475. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9175789>
31. **Tao Zhang, Cunbo Li et al.** 2020. Separated Channel Attention Convolutional Neural Network (SC-CNN-Attention) to Identify ADHD in Multi-Site Rs-fMRI Dataset. *Entropy* 22, 8 (2020). <https://doi.org/10.3390/e22080893>
32. **Sun Y, Zhao L, et al.** 2020. Differentiating Boys with ADHD from Those with Typical Development Based on Whole-Brain Functional Connections Using a Machine Learning Approach. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 16, 691-702. <https://doi.org/10.2147/NDT.S239013>
33. **Dongren Yao, Xiaojie Guo et al.** 2018. Discriminating ADHD From Healthy Controls Using a Novel Feature Selection Method Based on Relative Importance and Ensemble Learning. In 2018 *40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 4632–4635. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8513155>
34. **Chris McNorgan, Cary Judson, Dakota Handzlik, and John G. Holden.** 2020. Linking ADHD and Behavioral Assessment Through Identification of Shared Diagnostic Task-Based Functional Connections. *Frontiers in Physiology* 11 (2020). <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.583005>
35. **Michael Milham, Damien Fair, Maarten Mennes, and Stewart Mostofsky.** 2012. The adhd-200 consortium: a model to advance the translational potential of neuroimaging in clinical neuroscience. *Frontiers in Systems Neuroscience* 6 (2012). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00062>
36. **Ning Qiang, Qinglin Dong et al.** 2022. A novel ADHD classification method based on resting state temporal templates (RSTT) using spatiotemporal attention autoencoder. *Neural Computing and Applications* 34 (5 2022), 7815–7833. Issue 10. <https://doi.org/10.1007/s00521-021-06868-w>
37. **Qinglin Dong, Ning Qiang et al.** 2020. Spatiotemporal Attention Autoencoder (STAAE) for ADHD Classification. 508-517. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59728-3_50
38. **Sahar Abdolmaleki and Mohammad Saniee Abadeh.** 2020. Brain MR Image Classification for ADHD Diagnosis Using Deep Neural Networks. 2020 *International Conference on Machine Vision and Image Processing (MVIP)*, 1–5.
39. **Zhong Q.Y., Karlson E.W. et al.** 2018. Screening pregnant women for suicidal behavior in electronic medical records: diagnostic codes vs. clinical notes processed by natural language processing. *BMC Med Inform Decis Mak* 18, 30.

40. **Masahito Katsuki, Norio Narita et al.** 2020. Preliminary development of a deep learning-based automated primary headache diagnosis model using Japanese natural language processing of medical questionnaire. *Surgical Neurology International* 11, 475.
41. **Honglei Liu, Yan Xu et al.** 2020. A Natural Language Processing Pipeline of Chinese Free-Text Radiology Reports for Liver Cancer Diagnosis. *IEEE Access* 8, 159110–159119.
42. **Fariz Bramasta Putra, Alviansyah Arman Yusuf et al.** 2019. Identification of Symptoms Based on Natural Language Processing (NLP) for Disease Diagnosis Based on International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11). 2019 *International Electronics Symposium (IES)*, 1–5.
43. **Albert Moreira, Raul Alonso-Calvo, Alberto Muñoz, and José Crespo.** 2018. Measuring Relevant Information in Health Social Network Conversations and Clinical Diagnosis Cases. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (12 2018), 2787. Issue 12.
44. **Kathleen C. Fraser, Kristina Lundholm Fors, and Dimitrios Kokkinakis.** 2019. Multilingual word embeddings for the assessment of narrative speech in mild cognitive impairment. *Computer Speech Language* 53 (1 2019), 121–139.
45. **Fabio Tamburini Gloria Gagliardi.** 2021. Linguistic biomarkers for the detection of Mild Cognitive Impairment. *Lingue e linguaggio* (2021), 3–31.
46. **Gábor Gosztolya, Veronika Vincze et al.** 2019. Identifying Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease based on spontaneous speech using ASR and linguistic features. *Computer Speech Language* 53 (1 2019), 181–197.
47. **Yuan Gong, Hasini Yatawatte et al.** 2018. Automatic Autism Spectrum Disorder Detection Using Everyday Vocalizations Captured by Smart Devices. *Proceedings of the 2018 ACM International Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics*, 465–473.
48. **Pratyaksh Jain, Karthik Ram Srinivas, and Abhishek Vichare.** 2022. Depression and Suicide Analysis Using Machine Learning and NLP. *Journal of Physics: Conference Series* 2161, 1, 012034.
49. **Barbro Bruce, Gunilla Thernlund, y Ulrika Nettelbladt.** 2006. ADHD and language impairment. *European Child Adolescent Psychiatry* 15 (2 2006), 52–60. Issue 1. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-0508-9>
50. **M. Bellani, A. Moretti, C. Perlini, y P. Brambilla.** 2011. Language disturbances in ADHD. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 20 (12 2011), 311–315. Issue 4.
51. **Ziad S. Nasreddine, Natalie A. Phillips et al.** 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4 2005), 695–699. Issue 4.
52. **Jordi A. Matias-Guiu et al.** 2018. Conversion between Addenbrooke's Cognitive Examination III and Mini-Mental State Examination. *International Psychogeriatrics* 30 (8 2018), 1227–1233. Issue 8.
53. **Yu-Shuo Liu, Chin-Po Chen et al.** 2018. Learning Lexical Coherence Representation Using LSTM Forget Gate for Children with Autism Spectrum Disorder During Story-Telling. 2018 *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 6029–6033.
54. **Aparna Balagopalan, Benjamin Eyre et al.** 2021. Comparing Pre-trained and Feature-Based Models for Prediction of Alzheimer's Disease Based on Speech. *Frontiers in Aging Neuroscience* 13 (4 2021).
55. **Shamila Nasreen, Morteza Rohanian, Julian Hough, and Matthew Purver.** 2021. Alzheimer's Dementia Recognition From Spontaneous Speech Using Disfluency and Interactional Features. *Frontiers in Computer Science* 3 (6 2021).
56. **Julian Fritsch, Sebastian Wankerl, and Elmar Noth.** 2019. Automatic Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Neural Network Language Models. *ICASSP 2019 - 2019 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 5841–5845.
57. **Ning Liu and Zhenming Yuan.** 2021. Spontaneous Language Analysis in Alzheimer's Disease: Evaluation of Natural Language Processing Technique for Analyzing Lexical Performance. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Science)* (11 2021).
58. **Surabhi Adhikari, Surendrabikram Thapa et al.** 2022. Exploiting linguistic information from Nepali transcripts for early detection of Alzheimer's disease using natural language processing and machine learning techniques. *International Journal of Human-Computer Studies* 160 (4 2022), 102761.
59. **Ming Li, Dengke Tang et al.** 2019. An automated assessment framework for atypical prosody and stereotyped idiosyncratic phrases related to autism spectrum disorder. *Computer Speech Language* 56 (7 2019), 80–94.

60. **Ziming Liu, Lauren Proctor, Parker N. Collier, and Xiaopeng Zhao.** 2021. Automatic Diagnosis and Prediction of Cognitive Decline Associated with Alzheimer's Dementia through Spontaneous Speech. *IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA)*. 39–43.
61. **Roshanzamir A., Aghajan H. y Soleymani Baghshah M.** 2021. Transformer-based deep neural network language models for Alzheimer's disease risk assessment from targeted speech. *BMC Med Inform Decis Mak* 21, 92.
62. **Zi Ye, Shoukang Hu et al.** 2021. Development of the Cuhk Elderly Speech Recognition System for Neurocognitive Disorder Detection Using the Dementiabank Corpus. *ICASSP 2021 - 2021 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 6433–6437.
63. **Alfredo A. Pulini, Wesley T. Kerr et al.** 2019. Classification Accuracy of Neuroimaging Biomarkers in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Effects of Sample Size and Circular Analysis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 4, 2 (2019), 108–120.
64. **R. Voleti, J. M. Liss y V. Berisha.** 2020. A Review of Automated Speech and Language Features for Assessment of Cognitive and Thought Disorders. *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing*, vol. 14, 2, 282-298.

3. OBJETIVOS, METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO - OBJECTIVES, METHODOLOGY AND WORK PLAN

3.1 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Objetivo general 1: Generar y publicar en abierto un conjunto de datos estándar para predicción de TDAH de gran tamaño y demografía diversa con información de neuroimagen y pruebas lingüísticas.

Objetivo general 2: Desarrollar una metodología para incorporar información lingüística en procesos de diagnóstico de TDAH, orientada particularmente a la incorporación de características PLN en procesos de diagnóstico automático.

Objetivo general 3: Diseñar e implementar modelos predictivos de TDAH en base a señales de EEG, MRI y características PLN de acuerdo a los mejores resultados en el estado del arte, y prestando especial atención a su comportamiento respecto a diferencias de género, edad u otras variables que dificultan el diagnóstico de la enfermedad.

Además, como cabría esperar, durante el desarrollo del proyecto se velará constantemente por el cumplimiento de los plazos de las tareas, el presupuesto acordado y el plan de transferencia, a fin de garantizar que se alcancen todos los objetivos del proyecto.

Los objetivos específicos asociados al objetivo general 1 serán supervisados por el IP1, mientras que los relacionados con los objetivos generales 2 y 3 serán responsabilidad del IP2. Dichos objetivos específicos y sus tareas asociadas corresponden a:

Relacionados con el Objetivo general 1:

OE.1.1 Seleccionar los pacientes, que deben incluir individuos con y sin diagnóstico de TDAH y con demografía diversa para garantizar la calidad del conjunto de datos.

OE.1.2 Recoger los datos de EEG, MRI y características lingüísticas obtenidas de las pruebas realizadas a los pacientes en el ámbito clínico.

OE.1.3 Estudiar e implementar procedimientos de anonimización cumpliendo la normativa vigente respecto al tratamiento y la publicación de datos en el ámbito médico para su correcta elaboración y posible difusión posterior.

Relacionados con el Objetivo general 2:

OE.2.1 Evaluar las pruebas usadas en el estado del arte para obtener información lingüística de los pacientes con enfermedades neurológicas similares al TDAH.

OE.2.2 Desarrollar la prueba lingüística que será utilizada y la metodología de transcripción y pretratamiento.

Relacionados con el Objetivo general 3:

OE.3.1 Evaluar las principales arquitecturas de aprendizaje profundo usadas en el estado de arte para diagnosticar TDAH a partir de EEG y MRI.

OE.3.2 Desarrollo de una herramienta de diagnóstico de TDAH basada en EEG y otra basada en MRI.

OE.3.3 Desarrollo de una herramienta de diagnóstico de TDAH basada en características lingüísticas.

OE.3.4 Puesta a punto de un sistema para combinar los resultados de las herramientas basadas en señales EEG y MRI y la herramienta basada en información lingüística.

OE.3.5 Evaluación de la herramienta de diagnóstico de TDAH global basada en las señales EEG y MRI y en información lingüística.

3.2 METODOLOGÍA

En esta sección se detalla la metodología propuesta para alcanzar los objetivos principales, se analizan las posibles dificultades que podrían encontrarse durante el proceso y se exponen planes de contingencia para superarlas en caso de que fuera necesario (detallados en el Anexo 2).

3.2.1 GENERACIÓN Y COMPARTICIÓN DEL CONJUNTO DE DATOS

De acuerdo a la subsección anterior, el cumplimiento del objetivo general 1 implica llevar a cabo un estudio clínico con gran número de participantes para medir sus señales EEG, MRI y someterlos a pruebas lingüísticas. Para ello se formará un consorcio con distintos hospitales españoles y algunos internacionales que cuenten con las instalaciones necesarias (ver Anexo 3) y se pedirán los permisos requeridos para llevar a cabo el estudio clínico a las administraciones pertinentes. Tras ello se inscribirá el estudio en diversos sistemas de búsqueda de participantes, como plataformas gubernamentales o listas internas de los hospitales en colaboración.

Además, a fin de conseguir el alto número de individuos necesario para establecer un nuevo conjunto estándar en investigación, se desarrollarán una serie de campañas de visibilización en televisión y redes sociales. También se hará un seguimiento cuidadoso de la demografía de los participantes para asegurar que la muestra obtenida es diversa en términos de género y edad, y que representa adecuadamente la demografía real de personas sanas y pacientes con TDAH. Una de las principales dificultades que podrían aparecer es que no se

encontrasen suficientes candidatos al estudio como para seleccionar una muestra grande sin sesgos demográficos. Para solucionar este problema se propone un seguimiento periódico de la demografía de los candidatos que permita modificar las estrategias de difusión para reclutar más individuos de los grupos infrarrepresentados.

Por otro lado, la anonimización se hará de acuerdo a las directrices de la Agencia Española de Protección de Datos en el documento Orientaciones y garantías en los procedimientos de anonimización de datos personales. Este proceso comprenderá las siguientes etapas:

1. Designar responsables del tratamiento y de la seguridad de la información
2. Contactar e informar a los Delegados de Protección de Datos de las instituciones involucradas.
3. Elaboración y revisión conjunta de la evaluación de riesgos.
4. Preanonimización.
5. Anonimización.
6. Auditoría del procedimiento realizado por organismos expertos en ética y leyes de protección de datos.
7. Revisión periódica del proceso.

Preanonimización:

Análisis previo de las variables de identificación directas o indirectas de acuerdo a:

- Determinación de datos personales, identificadores y datos de carácter confidencial.
- Clasificación de las variables por categorías: Identificación directa, geográfica, numéricas, temporales, etc.
- Variables de identificación no anonimizables, que deben ser borradas.
- Selección de las variables imprescindibles para ésta tarea. Eliminación de las no imprescindibles como nombres, números de teléfono, direcciones de correo, etc.

Anonimización:

Se considerarán las siguientes metodología de anonimización y se seleccionará la(s) más adecuada(s) para los datos recogidos:

- Algoritmos de hash sobre algunos campos.
- Algoritmos de cifrados sobre algunos campos.
- Técnicas de sellado temporal.
- Anonimización por capas.
- Perturbación o reducción de datos sensibles.

Una vez finalizado el proyecto los datos recogidos se publicarán en régimen abierto a través de distintos servicios y repositorios de compartición de datos bajo la licencia [ODbL](https://creativecommons.org/licenses/odbl/1.0/) que permite el análisis por parte del público general y la republicación de versiones modificadas por preprocesamiento, reducción dimensional, etc mientras se reconozca la autoría y se mantenga la misma licencia. Además, se realizará una documentación detallada del significado de la información y el proceso de anonimización que permita a otros investigadores comprender los datos sin comprometer la privacidad de los pacientes.

Finalmente, todo el proceso de selección de participantes, anonimización y tratamiento de datos se hará bajo asesoramiento legal y ético a través de los comités de ética de las instituciones involucradas en la propuesta y auditorías de la consultoría externa contratada.

3.2.2 USO DE INFORMACIÓN LINGÜÍSTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE TDAH

La prueba lingüística a utilizar durante la toma de datos consistirá en una conversación con el paciente ya que la bibliografía muestra que el TDAH repercute sobre la habilidad para respetar turnos en una conversación, la comprensión del lenguaje o la planificación de discurso. Su contenido concreto dependerá tanto de los resultados reportados en el estado del arte, como de su carácter personal o sensible.

Dichas respuestas serán registradas mediante grabaciones durante los estudios clínicos y posteriormente transcritas mediante herramientas comerciales punteras como Transcribe. En una primera etapa de preprocesamiento se codificarán en distintos formatos elementos no verbales de las respuestas, como pausas largas o vocalizaciones, para valorar si aportan información de cara al diagnóstico, y en ese caso, qué representación resulta más adecuada. De forma similar se estudiará el efecto de eliminar o retener las palabras vacías.

Por otro lado, el preprocesamiento de alto nivel implica obtener características numéricas que sirvan como entrada del modelo de clasificación utilizado. Inicialmente se considerará la utilidad de métricas simples como frecuencias de pausas, vocalizaciones y distintos tipos de palabras. En base a los resultados obtenidos se realizará una primera selección de características, pudiendo eliminar aquellos elementos que no parezcan contribuir a la clasificación o incluirlos junto a características de más alto nivel. En cualquier caso se espera que para obtener un buen rendimiento sea necesario utilizar modelos de representación más sofisticados, como *word embeddings* (WEs). Existen distintos modelos para generar WEs, como Word2Vec o BERT, y distintas formas de aplicarlos, por lo que se revisarán los trabajos más exitosos del estado del arte para seleccionar las opciones a considerar así como otros pasos adicionales antes o después de aplicarlos.

Finalmente, los WEs generados serán la entrada de una combinación de redes profundas CNNs y LSTMs, con números de capas, unidades por capa y otros hiperparámetros seleccionados en base a los resultados en conjuntos de validación. Otra opción sería el uso del modelo BERT completo, en vez del extractor de WEs, directamente para la clasificación.

A medida que se vayan obteniendo resultados también se considerará realizar modificaciones específicas a cualquier parte del proceso para corregir defectos técnicos del sistema, como dilución de información relevante, o sesgos en los resultados.

3.2.3 DESARROLLO DEL MODELO DE DIAGNÓSTICO

Para elegir el sistema de preprocesamiento y el modelo considerados en el análisis de las señales de EEG y fMRI se evaluarán una serie de variaciones de las opciones que producen mejores resultados en la bibliografía. Estas corresponderían a etapas de preprocesamiento estándar incluyendo normalización, la obtención de espectrogramas a partir de las señales temporales y el uso de redes CNN o combinaciones de CNNs y LSTMs.

El esquema de preprocesamiento y clasificación no se elegirá únicamente en base a los resultados reportados en la bibliografía, sino que se implementarán y evaluarán sobre el conjunto propio a medida que sea desarrollado. Al igual que en el caso de información lingüística, una vez seleccionado el proceso de análisis y la arquitectura de aprendizaje profundo se probarán versiones con distintos hiperparámetros y se escogerán los que mejores resultados arrojen.

Para cada fuente de datos, EEG, MRI y características lingüísticas, se desarrollará un sistema de clasificación independiente, donde el clasificador de aprendizaje profundo final podría o no tener la misma arquitectura. Aunque el estado actual de la bibliografía indica que algún tipo de CNN, posiblemente combinada con LSTM, produce los mejores resultados en los 3 casos, los resultados obtenidos con el conjunto desarrollado en el proyecto podrían diferir. En cualquier caso, tras disponer de los clasificadores para cada fuente de datos se desarrollaría el clasificador final combinando las salidas de los 3. El esquema de combinación a aplicar sería aquel con mejores resultados de entre las siguientes opciones: **1) voto mayoritario 2) regresión logística 3) random forest y 4) red neuronal profunda.**

Finalmente, se realizará un análisis detallado del rendimiento de los modelos desarrollados (tanto los de cada fuente de datos por separado como el final) y de los implementados a partir de la literatura, considerando métricas de precisión, sensibilidad, especificidad, F1, AUC. En caso de que algunas de las fuentes de datos no parezcan contribuir significativamente en la clasificación se estudiará omitirlas del clasificador final para facilitar su aplicabilidad o evitar el sobreajuste.

Además, a lo largo de todo el proceso se prestará especial atención al comportamiento de los modelos con respecto a variables demográficas para detectar y eliminar posibles sesgos. Esto implicaría comparar las métricas de rendimiento sobre los pacientes de distintos géneros, edades, etc. En caso de detectar posibles sesgos se analizará si se deben al conjunto, en cuyo caso se activarán los planes de contingencia relativos al conjunto de datos, o si se deben al propio esquema de clasificación. De ser este último se aplicarán técnicas de explicabilidad en aprendizaje profundo para identificar el motivo y corregirlo.

3.3 PAQUETES DE TRABAJO Y CRONOGRAMA

PT.1 Relacionado con la toma de datos para el conjunto

T.1.1 Reclutamiento y selección de participantes en el estudio clínico, incluyendo individuos con y sin TDAH y demografía diversa.

Responsable: Marcos Martínez, Margarita Caldentey, Susana Manso

T.1.2 Recoger los datos de EEG, MRI y pruebas lingüísticas obtenidas de las pruebas realizadas a los pacientes en el ámbito clínico.

T.1.2.2 Diseño del sistema de registro de señales EEG y MRI.

T.1.2.3 Diseño de las pruebas lingüísticas, el proceso de transcripción y pretratamiento.

Responsable: Marcos Martínez, Margarita Caldentey, Susana Manso

T.1.3 Estudio de procedimientos de anonimización y la normativa vigente respecto al tratamiento y la publicación de datos en el ámbito médico para su correcta elaboración y posible posterior difusión.

Responsable. Paula García, Carlos Ramos, Adrián Rubio

T.1.4 Implementación de los procedimientos de anonimización y pseudonimización requeridos para la protección de datos sensibles de los pacientes.

Responsable. Paula García, Carlos Ramos, Adrián Rubio

T.1.5 Desarrollo del sistema y políticas de compartición de datos abiertos.

T.1.1.5 Elaboración de documentación detallada del conjunto de datos.

Responsable. Paula García, Carlos Ramos, Adrián Rubio

Entregable 1: Conjunto de datos crudo etiquetado con los resultados de las pruebas médicas.

Entregable 2: Conjunto de datos crudo anonimizado y etiquetado con los resultados de las pruebas médicas.

PT.2 Relacionado con el uso del conjunto de datos:

T.2.1 Diseñar y desarrollar el sistema de ingesta de datos. El sistema debe asignar tipos de datos y gestionar los valores perdidos.

T2.1.1 Para EEG

T2.1.2 Para MRI

T2.1.3 Para pruebas lingüísticas

Responsable. Paula García, Carlos Ramos, Adrián Rubio

T.2.2 Volcado de datos de un mismo paciente en los diferentes conjuntos de datos y gestión de valores perdidos dentro del conjunto de datos.

T2.2.1 Para EEG

T2.2.2 Para MRI

T2.2.3 Para pruebas lingüísticas

Responsable. Paula García, Carlos Ramos, Adrián Rubio

T.2.3 Automatizado de extracción de características y su preprocesado de los diferentes datasets.

T2.3.1 Para EEG

T2.3.2 Para MRI

T2.3.3 Para pruebas lingüísticas

Responsable. Paula García, Carlos Ramos, Adrián Rubio

Entregable 1: Aplicación de ingesta y preprocesado del conjunto de datos generado.

Entregable 2: Informe del estado del arte para el diagnóstico de ADHD.

PT.3 Relacionado con el desarrollo de la aplicación de diagnóstico:

T.3.1 Estudio de las librerías y modelos del estado del arte, desarrollo y entrenamiento de nuestro modelo para el diagnóstico de ADHD.

T2.4.1 Estudio y formación en la librerías a utilizar para los módulos de clasificación.

T2.4.1.1 Para EEG.

T2.4.1.2. Para MRI.

T2.1.1.3 Para pruebas lingüísticas.

T2.4.2 Desarrollo de módulos para la clasificación.

T2.4.1.1 Para EEG.

T2.4.1.2. Para MRI.

T2.1.1.3 Para pruebas lingüísticas.

T2.4.1 Pruebas y depuración de los diferentes módulos para la clasificación.

T2.4.1.1 Para EEG.

T2.4.1.2. Para MRI.

T2.1.1.3 Para pruebas lingüísticas.

Responsable. Paula García, Carlos Ramos, Adrián Rubio

T.3.2 Diseñar el protocolo de preprocesamiento de señales EEG y MRI para obtener el mejor formato posible de cara a los modelos utilizados y la resolución del problema considerado.

T.3.2.1 Normalización, filtrado y corrección de ruido de las señales EEG y MRI.

T.3.2.2 Puesta a punto del formato de representación final de las señales usadas como entrada del modelo propuesto.

Responsable: A. Bellogín, Marcos Martínez, Alberto Altozano, L. Quijano , Santiago Monteso, Manuel-Sanchez Montañes, Iván Cantador, P. Castells

T.3.3 Diseño del sistema de preprocesamiento de las transcripciones de pruebas lingüísticas para obtención de características PLN.

Responsable: A. Bellogín, Marcos Martínez, Alberto Altozano, L. Quijano , Santiago Monteso, Manuel-Sanchez Montañes, Iván Cantador, P. Castells

T.3.4 Seleccionar la familia de modelos considerada para cada fuente de datos en base a la evaluación de las principales propuestas en el estado del arte sobre el conjunto de datos desarrollado y otros disponibles.

T.3.4.1 Implementación de los principales modelos de la bibliografía.

T.3.4.2 Selección de la mejor familia de modelos en base a su rendimiento.

Responsable: A. Bellogín, Marcos Martínez, Alberto Altozano, L. Quijano, Santiago Monteso, Manuel-Sanchez Montañes, Iván Cantador, P. Castells

T.3.5 Implementar, desarrollar y evaluar los modelos seleccionados para cada fuente de datos, y su combinación.

T.3.4.1 Entrenamiento de colecciones de variantes dentro de las familias de modelos seleccionadas.

T.3.4.2 Validación de las mejores variantes y conjuntos de parámetros.

T.3.4.3 Selección del esquema de combinación de resultados de cada modelo.

T.3.4.3 Evaluación del rendimiento del modelo propio definitivo

Responsable: A. Bellogín, Marcos Martínez, Alberto Altozano, L. Quijano , Santiago Monteso, Manuel-Sanchez Montañes, Iván Cantador, P. Castells

T.3.6 Analizar el comportamiento demográfico del modelo para detectar y eliminar posibles sesgos que empeoren el rendimiento para grupos concretos.

Responsable: A. Bellogín, Marcos Martínez, Alberto Altozano, L. Quijano, Santiago Monteso, Manuel-Sanchez Montañes, Iván Cantador, P. Castells

T.3.7 Comparación del rendimiento del modelo propuesto con el estado del arte.

Responsable: A. Bellogín, Marcos Martínez, Alberto Altozano, L. Quijano, Santiago Monteso, Manuel-Sanchez Montañes, Iván Cantador, P. Castells

Entregable 1: Modelo de diagnóstico de ADHD en base al conjunto de datos creado.

Entregable 2: Informe del estado del arte para el diagnóstico de ADHD.

PT.4 Velar constantemente por el cumplimiento de los plazos de las tareas, el presupuesto acordado y el plan de transferencia, a fin de garantizar el cumplimiento de todos los objetivos del proyecto.

T.4.1 Revisar y supervisar el cumplimiento de los plazos de los hitos y presupuestos.

Responsable: Marcos Martínez, Carlos Ramos

T.4.2 Detectar riesgos no contemplados y poner en marcha los planes de contingencia ante desvíos.

Responsable: Marcos Martínez, Carlos Ramos

T.4.3 Elaboración de informes trimestrales de transparencia y someterse a una consultoría externa de manera anual.

Responsable: Marcos Martínez, Carlos Ramos

Entregable 1: Informes trimestrales de cumplimiento de tareas y transparencia del gasto del presupuesto.

Entregable 2: Informe de la consultoría externa para evaluar el cumplimiento de los hitos/entregables, la anonimización y protección de datos.

PT.5 Difundir tanto el conjunto de datos como la herramienta desarrollada para promover la investigación científica y la explotación de la herramienta por diferentes entidades médicas.

T.5.1 Difundir el nuevo conjunto de datos, tratando de establecerse como nuevo estándar de referencia para el estado del arte.

T.5.2 Redacción del artículo: *Diagnosis of TDAH by NLP techniques*

T.5.3 Redacción del artículo: *Diagnosis of TDAH by fMIR and EEG techniques*

T.5.4 Redacción del artículo: *Diagnosis of TDAH through deep learning based on the combination of neuroimaging techniques and language features.*

T.5.5 Difundir la herramienta de diagnóstico a sanitarios de diferentes entidades para su aplicación en diferentes entidades sanitarias (seminarios, conferencias, etc).

Entregable 1: "Diagnosis of TDAH by NLP techniques", paper sobre técnicas de diagnóstico de TDAH mediante procesamiento de lenguaje natural.

Entregable 2: "Diagnosis of TDAH by fMIR and EEG techniques", paper sobre técnicas de diagnóstico de TDAH mediante técnicas de neuroimagen.

Entregable 3: "NeuroNALAP: Novel ADHD diagnostic procedures through the use of neuroimaging techniques and PLN", paper sobre el resumen.

Hitos del proyecto

Hito 1: El conjunto de datos ha sido completado y correctamente anonimizado.

Hito 2: La herramienta diagnóstica está operativa y supera la efectividad del estado del arte.

3.4 MEDIOS MATERIALES E INFRAESTRUCTURAS

Dadas las características del proyecto se ha estimado el coste del material necesario como aparece en la siguiente tabla. Se consideran gastos en concepto de servicios de almacenamiento de datos de 10TB en Google Cloud, que serán necesarios para alojar el conjunto desarrollado y se deberán mantener durante al menos 5 años. También se consideran gastos de difusión que incluyen publicidad por medios de comunicación y folletos y pancartas para colegios y hospitales, así como difusión científica mediante artículos, congresos o seminarios. Por otro lado se consideran gastos relacionados con material de oficina, ordenadores, material fungible y licencias. Finalmente se reserva una parte del presupuesto para recibir asesoramiento legal de cara a cumplir la LOPD.

Tabla 1: Estimación del presupuesto.

Concepto	Cantidad anual (€)	Cantidad total (€)
Doctorando	27.000	108.000
Servidores y almacenamiento en nube	600	3000
Campañas promocionales TV y redes sociales	10.000	40.000
Folletos y pancartas	500	2000
Publicaciones	2000	8000
Congresos y seminarios	1000	4000
Ordenadores personales	8.985	8.985
Material fungible	3.600	14.400
Licencias	3000	3000
Consultoría legales	33.600	134.400
Total	90.285	325.785

4. IMPACTO CIENTÍFICO-TÉCNICO - *SCIENTIFIC-TECHNICAL IMPACT*

Como se describe en la Sección 2, la investigación en diagnóstico automático de enfermedades neurológicas se divide en dos tendencias bien diferenciadas. Por un lado, contamos con el estudio mediante neuroimágenes, donde existe una división clara entre MRI y EEG. Como se ha comentado en el apartado de antecedentes (sección 2), en TDAH, MRI cuenta con un conjunto de datos estándar (ADHD-200), mientras que EEG aún no se encuentra estandarizado. Esto último, hace que la comparación de los distintos modelos en EEG no sea consistente, (ya que los conjuntos de datos suelen tener pocos participantes,) y que los algoritmos no sean generalizables, teniendo posibles sesgos y precisiones que no corresponden a las de una aplicación real [63]. Por otro lado, contamos con el estudio

mediante PLN. Este campo, pese a su probado potencial en el reconocimiento de enfermedades neurodegenerativas, aún no ha sido explotado para la clasificación del TDAH.

Adicionalmente, hasta el momento no existe la posibilidad de comparar la eficiencia de estos tres paradigmas de clasificación y por ende no se conocen las ventajas reales de cada uno de estos métodos más allá de la implementación o el presupuesto. Por tanto, un conjunto de datos estandarizado que incluyese MRI, EEG y PLN podría permitir elegir entre cada una de estas técnicas de forma cuantitativa a los investigadores y hospitales interesados en base al presupuesto y al rendimiento deseado. Además, el consenso general de la comunidad científica es que MRI otorga unos mejores resultados de clasificación que EEG o PLN, aunque éste constituya un coste inicial mucho mayor dado el equipamiento necesario. En este estudio se pretende, entre otras cosas, contrastar esta creencia. En caso de que EEG y PLN (de forma individual o conjunta) superasen el rendimiento de MRI, supondría un avance científico con impacto a nivel internacional, dada su sencillez y bajo coste económico.

Con el fin de difundir los resultados obtenidos en la comparación e implementación de estas tres técnicas se publicará un artículo al respecto en la revista *BMC Neurology* (índice de impacto: 2.47) y se impulsará a los técnicos jefes del grupo de trabajo de MRI, EEG y PLN, junto con el doctorando en formación, a exponer en distintas conferencias centradas en Inteligencia Artificial en el ámbito de la salud mental, como son SEHA, CAIH o los simposios de la Universidad de Melbourne. En este último se profundizará especialmente en los avances realizados en el uso de PLN para la detección de TDAH.

El procesamiento del lenguaje natural constituye otro pilar del impacto científico-técnico de este proyecto. Dada su primicia, el esfuerzo investigador del equipo puede potencialmente sentar las bases de una nueva línea de investigación en el diagnóstico del TDAH. Además, en caso de obtener resultados satisfactorios y gracias al uso de técnicas de explicabilidad de los algoritmos se podrá obtener una nueva perspectiva psicológica sobre el efecto del TDAH en el lenguaje, haciendo uso de comparaciones cuantitativas de los pacientes sanos y los pacientes con la enfermedad sobre características tales como conceptualización y formulación lingüísticas, organización del discurso o asociación de significados, de forma análoga a como se han implementado en otras enfermedades neurodegenerativas [64].

En este último caso, la transferencia de conocimiento se realizará mediante un artículo en la revista *Computer Speech & Language* (índice de impacto: 1.90), explicando los hallazgos y avances realizados a nivel técnico en el campo de PLN y a nivel científico en el campo de la psicología. Por otro lado, una línea de divulgación se centrará en hospitales y centros de salud locales, en los que el departamento de psicología del proyecto realizará charlas divulgativas para exponer los resultados a las unidades de salud mental.

Finalmente, una vez acabado el proyecto se publicará un último artículo en la revista *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* (índice de impacto: 3.80) y se pondrá a disposición de centros de salud y empresas interesadas la herramienta desarrollada. Ésta utilizará el modelo óptimo de clasificación hallado para el diagnóstico del TDAH. Se podrá utilizar indistintamente con datos de PLN, EEG o MRI según las necesidades del usuario. Esta herramienta puede ayudar a mejorar el diagnóstico del TDAH, otorgando al facultativo de salud mental resultados y datos objetivos sobre el paciente.

5. IMPACTO SOCIAL Y ECONÓMICO - SOCIAL AND ECONOMIC IMPACT

De acuerdo a lo expuesto en la introducción, el TDAH da lugar a grandes pérdidas sociales y tiene importantes consecuencias económicas. Por tanto, una herramienta de diagnóstico efectiva, rápida y libre de sesgos, como la que se propone en este proyecto, tendría sin duda un gran impacto en la sociedad.

A nivel social, el TDAH reduce la calidad de vida de los pacientes y su entorno, ya que dificulta las interacciones sociales y puede promover el aislamiento y la aparición de estrés. Además, estos problemas facilitan el desarrollo de otras patologías como ansiedad o depresión, que son el triple de prevalentes en estos pacientes que en el público general. Sin embargo, todos estos efectos negativos pueden mitigarse drásticamente si el paciente es diagnosticado a tiempo, incluso si no recibe medicación como parte de su tratamiento. Así, un sistema de diagnóstico automatizado capaz de aplicarse rápidamente a grandes volúmenes de población facilitaría la detección temprana, mejorando de forma inmediata la vida de muchas personas. Teniendo en cuenta la previsión temporal realizada, estimamos que a lo largo de un año se pueden evaluar en torno a 100 pacientes en un hospital. Aunque la incidencia general es del 3%, se espera que si un paciente decide acudir a consulta es porque tenga una probabilidad considerablemente mayor, de modo que se espera identificar entre ellos a más de 20 pacientes con TDAH. Suponiendo que nuestra herramienta sea adoptada por unos 30 hospitales de todo el mundo, tantos como participan en el consorcio, se alcanzaría una tasa de detección de hasta 600 pacientes al año.

La herramienta propuesta también abordaría un conflicto ético de sesgos, ya que las últimas investigaciones científicas indican que la enfermedad está seriamente infradiagnosticada en varios grupos sociales (mujeres, personas racializadas, ...). Los protocolos de seguimiento y eliminación de sesgos propuestos en este proyecto podrían mitigar los problemas del diagnóstico convencional y garantizar que la herramienta desarrollada beneficie a la totalidad de la población, alcanzando, por ejemplo, el casi 50% de mujeres diagnosticadas que parece corresponder a la auténtica incidencia de la enfermedad.

Otro aspecto muy importante sería el económico. Las pérdidas económicas asociadas al TDAH corresponden a menor rendimiento académico, productividad laboral y gasto sanitario asociado al tratamiento tardío de ésta y de las otras enfermedades que suelen desarrollar los pacientes. Así, detectar y tratar el TDAH de forma efectiva también implica incrementar la eficiencia de la inversión pública en educación y sanidad, y promover la productividad empresarial. De hecho, bajo el ambiente correcto los pacientes de TDAH pueden llegar a exhibir una productividad mayor que el individuo medio, por lo que ser capaz de identificar la enfermedad permitiría aprovechar mejor los recursos humanos disponibles. Por último, el impacto económico también se materializaría en la aparición de empresas que exploten las herramientas generadas, potenciando el sector tecnológico y sanitario.

Finalmente, este proyecto aportaría un valor cultural y de transferencia de conocimiento a la sociedad. Los resultados de estudiar la sintomatología de la enfermedad mediante técnicas objetivas arrojarán con seguridad nuevos conocimientos sobre sus efectos sobre el cerebro y la calidad de vida de los pacientes a corto, medio y largo plazo. Esto, a su vez, acentúa el impacto económico del proyecto, al favorecer el desarrollo de productos y servicios para el diagnóstico y tratamiento de TDAH, y el impacto social, al permitir que los pacientes entiendan y gestionen mejor los resultados de su enfermedad.

El plan de difusión de los resultados consistirá, inicialmente, en la difusión del estudio clínico con que se obtendrá el conjunto de datos. Para ello se utilizarán 2 herramientas,

publicaciones gratuitas en redes sociales de las instituciones involucradas y campañas publicitarias pagadas en televisión y de nuevo en redes sociales. De cara a la publicidad de pago, se estudiarán los distintos canales disponibles (cadenas de televisión, franjas horarias, focalización de los anuncios en redes sociales) para dedicar más recursos al canal que más impacto tenga en los grupos demográficos que necesite el estudio clínico.

A medida que se vayan obteniendo resultados, se pondrá en marcha un segundo paquete de medidas de difusión. Se realizarán campañas informativas en hospitales y centros de salud donde se repartirán folletos y se colgarán carteles en las consultas médicas, de forma similar a las campañas de vacunación o detección precoz de cáncer. De esta forma, se pretende concienciar a la población de la importancia de esta enfermedad, de los indicadores tempranos y de la herramienta que se estará desarrollando para combatirla. Asimismo, a través de esta campaña se invitará a pediatras y médicos de la red sanitaria pública española a utilizar la herramienta como apoyo al diagnóstico, lo que permitirá demostrar su efectividad en la detección temprana de la enfermedad.

En caso de obtener buenos resultados en la detección de TDAH mediante PLN, el plan de difusión se extenderá a colegios en colaboración con las comunidades autónomas que se muestren interesadas, para concienciar al personal docente de la importancia de prestar atención al desarrollo lingüístico del alumnado y recomendar visitas a especialistas en caso de encontrar rasgos identificativos de la enfermedad como los encontrados en este estudio.

6. CAPACIDAD FORMATIVA - *TRAINING CAPACITY*

El equipo técnico investigador de este proyecto tiene una amplia experiencia en inteligencia artificial, aprendizaje automático y la recopilación y gestión de datos. Todos nuestros especialistas cuentan con al menos una tesis doctoral en uno de estos campos, han formado parte de proyectos nacionales y europeos y han publicado una media de tres artículos de gran impacto a nivel nacional. Debido a lo anterior, contamos con un entorno ideal para la formación de un nuevo doctorando.

Los objetivos formativos de la tesis son:

- Introducir al estudiante en el entorno de la investigación, fomentando a investigar por su cuenta y a obtener conclusiones de forma crítica.
- Formar al estudiante en el estado del arte actual de la inteligencia artificial enfocada al campo sanitario y neurológico.
- Otorgar las herramientas necesarias para llevar a cabo un proyecto íntegro de ciencia de datos: desde la recolección de datos, hasta su explotación y uso.
- Aprender a comunicar de forma clara los resultados y conceptos obtenidos de su investigación, tanto a personal científico como no especializado.

El plan formativo propuesto para consolidar estos objetivos se ha dividido en dos etapas:

- Generación del conjunto de datos y preprocesado. En esta primera etapa el doctorando tendrá la oportunidad de participar en el preprocesado, almacenamiento y anonimización del conjunto de datos, que son partes esenciales en el desarrollo de cualquier proyecto biosanitario de y de inteligencia artificial.

La primera etapa de formación del alumno será impartida y dirigida por el codirector de tesis: Vinod Menon, profesor asociado y doctor en la Universidad Complutense de

Torrelodones de la Vega. Antes de completar su doctorado en Stanford en Técnicas en *Reducción de la dimensionalidad y procesamiento de imágenes biomédicas (2015)*; se dedicaba a la investigación en el ámbito de la salud y la ciencia de datos en la Universidad de Cambridge, donde obtuvo su primer doctorado en 2009. Desde entonces ha dirigido 3 tesis en el campo de la ciencia de datos o la informática.

- Desarrollo de modelos de diagnóstico. En esta segunda etapa se impulsará al doctorando a investigar y aplicar distintos modelos de vanguardia al conjunto de datos, en particular las arquitecturas de aprendizaje profundo que mejores rendimientos alcanzan en la actualidad sobre los datos de EEG, fMRI y lenguaje.

La segunda etapa de formación la impartirá el director de tesis del alumno: Marcos Martínez Jiménez, profesor ayudante asociado y doctor en la Universidad Autónoma de Madrid. Desde la publicación de su tesis *From detecting pedestrians to diagnosing heart attacks: A transfer learning approach* en 2020 ha publicado 1 artículo de gran impacto y ha codirigido una tesis doctoral.

Adicionalmente a los puntos propuestos, durante la estancia doctoral del alumno se le impulsará a participar en conferencias, congresos y workshops orientados al uso de la inteligencia artificial en el diagnóstico de enfermedades y se le asignará la redacción de dos artículos resultantes de la investigación realizada por el equipo con el fin de mejorar su capacidad de comunicación científica.

ESTRUCTURA DEL EQUIPO

A continuación se expone la estructura del equipo que realizará el proyecto. Los nombres en cursiva corresponden a miembros incluidos a través del consorcio propuesto (ver Anexo 3).

Departamento sanitario:

- Jefe del departamento de neurología: Marcos Martínez (IP1)
 - *Neurólogo: Dra. Margarita Caldentey*
 - *Radiólogo: Dra. Susana Manso*
- *Jefe del departamento de psicología: Dra. Ángela Socastro*
 - *Psicólogo: Dra. Pilar Gamazo*
- *Comité de ética*
- RGPD: Álvaro Lavandeira

Departamento técnico:

- Jefe del grupo de trabajo para conjunto de datos: Paula García (Doctoranda)
 - Técnicos: Alejandro Bellogín y Adrián Rubio
- Jefe del grupo de trabajo módulo MRI: Carlos Ramos (IP2)
 - Técnicos: Marcos Martínez y Alberto Altozano
- Jefe del grupo de trabajo módulo EEG: Lara Quijano
 - Técnicos: Santiago Monteso y Manuel-Sanchez Montañes
- Jefe del grupo de trabajo módulo PLN: Iván Cantador
 - Técnico: Pablo Castells

ANEXOS.

ANEXO 1: Análisis DAFO

Tabla 2: Análisis DAFO.

FORTALEZAS	OPORTUNIDADES
<ol style="list-style-type: none"> 1. Equipo multidisciplinar con experiencia en ciencia de datos, neurología y la normativa en protección de datos. 2. Creación de conjunto de datos suficientemente grande para aprendizaje automático, con sesgos controlados y un formato estándar. 3. Ausencia de Procesamiento del Lenguaje Natural en estado del arte, siendo el lenguaje uno de los síntomas más determinantes. 4. Combinación de arquitecturas híbridas vanguardistas deep-learning pendientes de explotación con datos multidisciplinares, aumenta las probabilidades de éxito del proyecto. 5. Vanguardia actual en redes convolucionales 3D: explotación de la información espacial completa. 6. Vanguardia en redes LSTM: aprovechar información temporal de las señales automática y eficazmente. 7. Proyecto en consonancia con la Estrategia Española de I+D+I en Inteligencia Artificial (en particular con la prioridad 2). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Demostración de la practicidad de técnicas de procesamiento del lenguaje natural en el ámbito médico. 2. El temprano diagnóstico en niños permitirá minimizar el impacto de la enfermedad y la definición de síntomas objetivos. 3. Creación de formato estándar común de datos para la comparación objetiva de resultados en futuros estudios. 4. Situar a los hospitales españoles como punteros y referentes en investigación mundiales sobre TDAH. 5. Desarrollo de una herramienta de diagnóstico que pueda ser transferida directamente a hospitales españoles. 6. Resultados obtenidos positivos estimularán la investigación en enfermedades neurológicas relacionadas con el TDAH. 7. Relacionar como la enfermedad condiciona aspectos vitales: posición laboral, otras enfermedades mentales como depresión, etc. 8. Posibilidad de conseguir financiación adicional para extensiones futuras del proyecto. 9. Movimiento hacia la ciencia abierta, que permitirá mejorar la calidad, transparencia, el impacto y reproducibilidad de los resultados a los investigadores.
DEBILIDADES	AMENAZAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Leyes y normativas de protección de datos muy restrictivas, especialmente en el ámbito biosanitario. 2. Falta de estado del arte en aplicación de características lingüísticas a TDAH. 3. Alto desconocimiento experto biológico de la enfermedad: no garantiza la explotación óptima de los algoritmos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Creación de un dataset con pruebas tan largas y tanto personal involucrado puede prolongarse excesivamente en el tiempo a pesar de una buena planificación. 2. Necesidad de disponer un número indefinido y masivo de datos, para reflejar la distribución real de la

<p>deep-learning.</p> <p>4. Conjunto de datos del orden de miles de individuos: idealmente necesario de millones para clasificadores aprendizaje profundo óptimos.</p>	<p>enfermedad, puede ser insuficiente para los algoritmos de aprendizaje automático.</p> <p>3. Diagnóstico incorrecto en casos muy leves, suponen aprendizaje erróneo para los algoritmos. Además, posibilidad de confundirse con enfermedades neurológicas parecidas.</p> <p>4. Posible baja presencia de voluntarios debido al tiempo total requerido para todas las pruebas.</p> <p>5. Predisposición de colaboración o excesiva burocracia en la cesión de datos sanitarios por parte de algunos hospitales/centros públicos, pueden ralentizar el proyecto.</p>
--	--

ANEXO 2: Planes de contingencia

- En caso de no reclutar suficientes pacientes para el estudio clínico o de no alcanzar el hito 1 a tiempo, se estudiará la posibilidad de combinar el conjunto incompleto recabado con otros conjuntos abiertos para obtener una muestra de pacientes de alto tamaño pese a que provengan de fuentes distintas.
- En caso de que haya un importante desequilibrio demográfico, se modificarán las campañas de visibilización del estudio para tratar de dirigirse a aquellos sectores de la población que estén infrarrepresentados.
- En caso de que se detecten sesgos durante la evaluación del clasificador, al terminar el hito 1, se dedicarán parte de los recursos humanos a revisar el estado del arte en materia de IA explicable para detectar y corregir el problema.

ANEXO 3: Consorcio con entidades externas

Para la recogida de datos realizaremos un consorcio con hospitales públicos y privados, de tal manera que estas entidades nos proporcionarán los datos médicos necesarios para la creación del conjunto de datos durante los años 1 y 2 del proyecto. A cambio nuestro equipo se compromete a realizar seminarios de la aplicación desarrollada para su explotación en el modelo, así como la información o conclusiones sacadas del modelo obtenidas a raíz del modelo.

Hospitales incluidos en el consorcio:

Nacionales

- Complejo Universitario La Paz.
- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.
- Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
- Hospital Ramón y Cajal.

- Hospital Universitario Rey Juan Carlos.
- Hospital Doce de Octubre.
- Hospital Universitario Gregorio Marañón.
- Hospital Clínic.
- Hospital de Bellvitge.
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- Hospital Vall d'Hebron.
- Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío.
- Complejo hospitalario regional Reina Sofía.
- Hospital Universitario Regional de Málaga.
- Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria.
- Hospital Universitario Río Hortega.
- Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.
- Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
- Hospital General Universitario de Ciudad Real.
- Hospital de A Coruña.
- Hospital Universitario Miguel Servet.
- Hospital de Galdakao.
- Hospital Marqués de Valdecilla.

Internacionales

- Clínica Mayo - Rochester (Minnesota, Estados Unidos)
- Singapore General Hospital
- Karolinska University Hospital - Suecia
- Royal Berkshire Hospital - Reading (Berkshire, Reino Unido)
- Hospital Israelita Albert Einstein - Sao Paulo (Brasil)

ANEXO 4: Diagrama de Gantt

Tabla 3: Cronograma del Año 1.

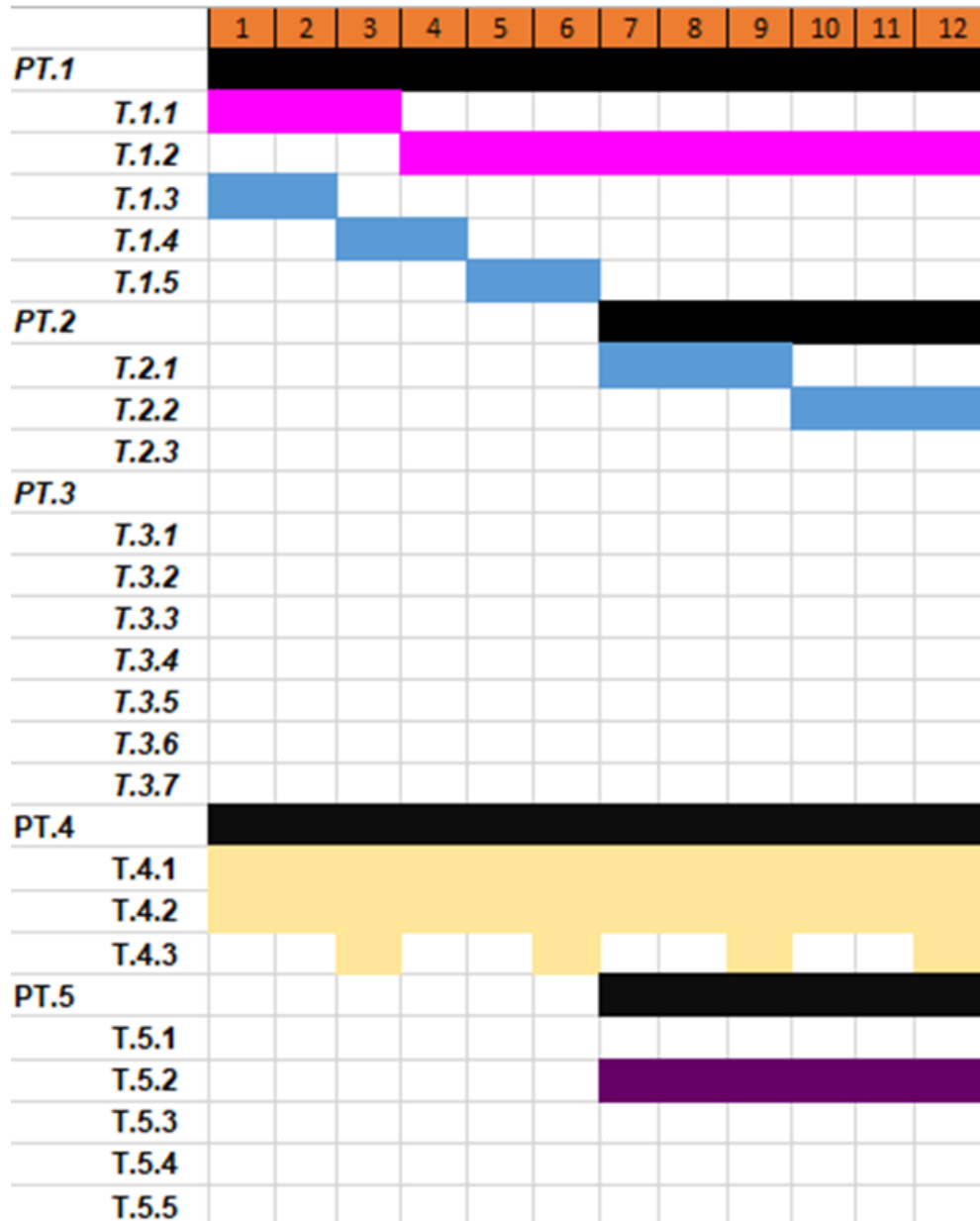


Tabla 4: Cronograma del Año 2.

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
PT.1												
T.1.1												
T.1.2												
T.1.3												
T.1.4												
T.1.5												
PT.2												
T.2.1												
T.2.2												
T.2.3												
PT.3												
T.3.1												
T.3.2												
T.3.3												
T.3.4												
T.3.5												
T.3.6												
T.3.7												
PT.4												
T.4.1												
T.4.2												
T.4.3												
PT.5												
T.5.1												
T.5.2												
T.5.3												
T.5.4												
T.5.5												

Tabla 5: Cronograma del Año 3.

	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
PT.1												
T.1.1												
T.1.2												
T.1.3												
T.1.4												
T.1.5												
PT.2												
T.2.1												
T.2.2												
T.2.3												
PT.3												
T.3.1												
T.3.2												
T.3.3												
T.3.4												
T.3.5												
T.3.6												
T.3.7												
PT.4												
T.4.1												
T.4.2												
T.4.3												
PT.5												
T.5.1												
T.5.2												
T.5.3												
T.5.4												
T.5.5												

Tabla 6: Cronograma del Año 4.

	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
PT.1												
T.1.1												
T.1.2												
T.1.3												
T.1.4												
T.1.5												
PT.2												
T.2.1												
T.2.2												
T.2.3												
PT.3												
T.3.1												
T.3.2												
T.3.3												
T.3.4												
T.3.5												
T.3.6												
T.3.7												
PT.4												
T.4.1												
T.4.2												
T.4.3												
PT.5												
T.5.1												
T.5.2												
T.5.3												
T.5.4												
T.5.5												