

UNIVERSIDAD DE OVIEDO



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Grado de Medicina

Trabajo Fin de Grado

**Aprendizaje profundo y redes neuronales
convolucionales para el diagnóstico de
enfermedades neurodegenerativas**

Deep learning and convolutional neural networks for the
diagnosis of neurodegenerative diseases

Autor: Carlos Castro del Valle

Tutor: José A. Vega Álvarez

A Jaime y resto de amigos
que me acompañáis estos años

INDICE:

1 Resumen / Abstract, 4

1.1 Resumen, 4

1.2 Abstract, 4

2. Introducción, 5

3. Objetivo, 6

4. Conceptos básicos sobre IA, 7

4.1 Redes neuronales, 11

4.1.1. Neuronas artificiales (perceptrón) y redes neuronales artificiales clásicas., 11

4.1.2. Redes neuronales artificiales clásicas, 12

4.1.3. Redes neuronales convolucionales, 13

4.2. El proceso de aprendizaje o entrenamiento, 16

5. IA y diagnóstico por la imagen, 20

6. Inteligencia artificial y patologías neurodegenerativas, 21

6.1. Introducción, 21

6.2. Estudios de la EA basados en ML, 23

6.3. Estudios de la EA basados en DL y RNC, 26

6.4. Diagnóstico multimarcador de EA utilizando IA, 28

7. Desafíos e investigaciones pendientes en la aplicación de la IA en la radiología, 30

8. Como plantear un estudio de técnicas de imagen mediante la aplicación de la IA, 31

9. Conclusiones, 32

10. FUENTES CONSULTADAS, 33

1 Resumen / Abstract

1.1 Resumen

El presente trabajo ofrece una revisión actualizada sobre el desarrollo y la aplicación de sistemas basados en Inteligencia Artificial (IA) en el ámbito médico, con un enfoque dirigido hacia los modelos de visión computacional mediante redes neuronales convolucionales y otros algoritmos utilizados en el diagnóstico por imagen. Se analiza el estado actual de la IA en el campo de la imagen médica, destacando los avances en precisión diagnóstica y el creciente poder predictivo de estos sistemas, especialmente en la detección temprana y clasificación de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. A partir de esta revisión, se plantea un marco teórico que puede servir de base para el diseño e implementación de programas de detección precoz de dicha patología.

1.1 Abstract

This work presents an updated review of the development and application of Artificial Intelligence (AI)-based systems in the medical field, with a particular focus on computer vision models using convolutional neural networks and other algorithms employed in the medical imaging diagnosis. The current state of AI in medical imaging is analyzed, highlighting advancements in diagnostic accuracy and the increasing predictive power of these systems, especially in the early detection and classification of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. Based on this review, a theoretical framework is proposed to support the design and implementation of early detection programs for this condition.

2. Introducción.

En el contexto actual de la medicina moderna se genera diariamente un enorme volumen de datos; especialmente en los países con sistemas sanitarios más desarrollados, donde la disponibilidad de pruebas diagnósticas de alta precisión, y la existencia de equipos tecnológicamente avanzados permiten la acumulación de miles de datos médicos digitales. Unido a lo anterior, el vertiginoso avance de la Inteligencia artificial confluye en una oportunidad sin precedentes: integrar el vasto volumen de datos médicos disponibles con el poder analítico de los sistemas inteligentes. La convergencia entre ciencia médica e IA promete transformar el modo en que comprendemos, diagnosticamos y tratamos enfermedades. Entre las distintas especialidades, la Radiología destaca como una de las más propicias a esta revolución.

La **inteligencia artificial** (IA) puede definirse define como la capacidad de un sistema o máquina para imitar las funciones cognitivas humanas, tales como el aprendizaje y la resolución de problemas. En el contexto médico, implica la capacidad de analizar, interpretar y comprender datos de imágenes médicas de forma similar o incluso superior a los expertos humanos (Pérez del Barrio et al., 2022). La IA más inicial o simbólica fueron conjuntos de reglas diseñados por expertos, formando algoritmos, que permitían ejecutar las tareas específicas para las que son programados (Menéndez Fernandez-Miranda, 2022). Sin embargo, este tipo de IA encuentra muchas limitaciones en el campo de la medicina, ya que buena parte de los casos de la práctica habitual no se ajustan a reglas definidas y el conocimiento humano de la misma es aún limitado.

La IA surgió en la década de 1950 y ha experimentado altibajos a lo largo de la historia, con períodos de estancamiento conocidos como "inviernos de IA". En la actualidad, se asiste a un impulso sin precedentes en la IA, debido

principalmente al estado de desarrollo de la tecnología y la capacidad computacional que permiten un funcionamiento óptimo de los sistemas de IA.

Así, la convergencia entre la IA y la medicina ha dado lugar a avances significativos en el campo del diagnóstico por imagen, ya en la actualidad esta tecnología está transformando la forma en que se interpretan y analizan las imágenes médicas (Hosny et al., 2018). La imagen médica es una herramienta fundamental para el diagnóstico en la medicina moderna, con el desarrollo de la IA se espera revolucionarla en los próximos años. El desarrollo de sistemas basados en IA, en particular aquellos enfocados en el aprendizaje profundo (ver más adelante) están aportando grandes ventajas al análisis de las imágenes médicas.

Actualmente, en los servicios de Radiodiagnóstico, la IA se está aplicando en múltiples áreas, que van desde la citación de los pacientes, la selección del mejor protocolo de imagen y dosis de radiación, la colocación del paciente en el equipo, el post-procesado de la imagen (reconstrucciones, mejora de la calidad de la imagen, etc.) y la interpretación de la imagen. En este último campo, se están desarrollando sistemas de IA que no solo realizan el diagnóstico, sino que son también capaces de desempeñar otras tareas como segmentar órganos, detectar lesiones y monitorizarlas.

El diagnóstico por imagen es una de las pruebas básicas en el diagnóstico de muchas patologías del sistema nervioso central, incluidas las neurodegenerativas y, en particular la enfermedad de Alzheimer (EA).

3. Objetivo.

El objetivo inicial de este trabajo de fin de grado consistía en investigar el potencial de la Inteligencia Artificial para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer a partir de imágenes médicas de forma exclusiva, así como explorar su capacidad para predecir la evolución de la enfermedad. Sin embargo, durante el desarrollo del proyecto se identificaron desafíos

técnicos, éticos y metodológicos; como la disponibilidad limitada de casos para el entrenamiento del modelo, la heterogeneidad y calidad variable de las imágenes, así como consideraciones éticas en el uso de los datos.

Los problemas mencionados hicieron que no fuera posible desarrollar e implementar el algoritmo propuesto a fecha actual.

El objetivo final del trabajo ha sido realizar revisión actualizada sobre el desarrollo y la aplicación de sistemas basados en IA en el ámbito médico, con un enfoque dirigido hacia diagnóstico precoz y evolución de las patologías neurodegenerativas, centrando el interés en la enfermedad de Alzheimer.

Además, el enfoque se ha dirigido a establecer un marco teórico que sirva para la creación de un modelo de aprendizaje profundo, en colaboración con el Departamento de Matemáticas de la Universidad Oviedo, para el análisis predictivo de la EA sobre la base de imágenes.

4. Conceptos básicos sobre IA.

Para comprender el trabajo de revisión realizado es necesario exponer algunos conceptos sobre IA. La IA incluye dos conceptos principales: el **aprendizaje automático** (en inglés machine learning o ML) y el **aprendizaje profundo** (deep learning: DL). Ambos pertenecen a un subcampo de la IA que se focaliza en la creación de sistemas capaces de aprender y generar reglas a partir de datos (Chollet, 2021). Algunos autores diferencian ML y DL basándose en la intervención humana en el entrenamiento de algoritmos. Sin embargo, es más apropiado considerar DL como una evolución del ML, ya que los sistemas de DL tienen múltiples capas que les permiten extraer características relevantes por sí mismos de los datos. En este campo, las características son variables o propiedades medibles de los datos, como el valor de un píxel o la edad de un paciente. Las características más relevantes son aquellas que ayudan a

resolver problemas específicos. También es importante considerar los diferentes tipos de modelos de aprendizaje, ya sea en ML o DL.

El **aprendizaje automático** (ML) consiste en algoritmos y modelos estadísticos diseñados para aprender patrones significativos a partir de los datos directamente, con una interacción humana mínima, sin estar por tanto programados explícitamente (Simon et al., 2016). Los algoritmos de ML aprenden con la experiencia y mejoran automáticamente, en el proceso de entrenamiento los modelos encuentran técnicas e infieren patrones que utilizan para determinar la salida automáticamente (Alzubi et al., 2018). La fuerza de una técnica de aprendizaje automático depende, en parte, del conocimiento humano. Este conocimiento puede ayudar a una máquina a aprender de manera más eficiente a través de la selección de características adecuadas, el aprendizaje por transferencia y el aprendizaje multitarea. A través de esta simbiosis, el aprendizaje automático se ha aplicado con éxito en muchos campos, incluido el de la imagen médica (Chen et al., 2016; Brynjolfsson y Mitchell, 2017) con sistemas que pueden adaptarse a un entorno cambiante.

Un **modelo** es un sistema de aprendizaje automático que ha sido entrenado para identificar tipos específicos de patrones utilizando un algoritmo en un sistema de aprendizaje automático. Eso significa que procesa los datos y descubre las estructuras ocultas en un conjunto de datos. La extracción de características y las respuestas conocidas de un conjunto de datos determinan la fórmula que se basa en las funciones de entrada y salida y la aplican a nuevos datos para predecir la respuesta. Por lo tanto, el algoritmo del modelo utiliza una colección de datos para el entrenamiento y crea una forma de predecir el resultado y guarda ese procedimiento para fines futuros. Una máquina de **vectores de soporte (SVM)** es un modelo de aprendizaje automático supervisado que utiliza algoritmos de clasificación para problemas de clasificación de dos grupos. La máquina de vectores de soporte es un algoritmo de clasificación rápido y confiable que funciona muy bien con una

cantidad limitada de datos para analizar. Las SVM son un grupo de técnicas similares de aprendizaje supervisado que se utilizan para problemas de clasificación y regresión (Hsu et al., 2002).

Con la rápida mejora de la potencia computacional y la disponibilidad de enormes cantidades de datos, el aprendizaje profundo se ha convertido en la técnica de aprendizaje automático predeterminada que se utiliza.

El *aprendizaje profundo* (*Deep Learning* o *DL*) es una rama del *aprendizaje automático* en la que el algoritmo del modelo se organiza en múltiples capas interconectadas unas a otras, emulando redes neuronales artificiales. En ellas, los datos de entrada de cada capa proceden del resultado de las operaciones realizadas en estrato anterior y así, sucesivamente, se transforman los datos de entrada en representaciones cada vez más abstractas hasta producir una respuesta (Li M, 2023).

A diferencia de las técnicas convencionales de aprendizaje automático, los modelos de aprendizaje profundo pueden aprender patrones mucho más sofisticados al tiempo que simplifican en gran medida el proceso de ingeniería de características y algunos incluso se han aplicado directamente a los datos sin procesar. Esto es especialmente importante para el campo del análisis de imágenes médicas, ya que puede llevar años de formación obtener la experiencia adecuada en el dominio para la determinación adecuada de las características. Por lo tanto, esto permite que más investigadores exploren nuevas ideas de manera más fácil y rápida.

El proceso de aprendizaje en el DL se realiza a través de una estructura jerárquica y profunda. El término "profundo" en el contexto del Aprendizaje Profundo no se refiere a una comprensión más profunda de los datos, sino a la idea de aprender capas sucesivas de representaciones cada vez más significativas. La cantidad de estas capas se conoce como la profundidad del modelo. En resumen, el aprendizaje profundo busca encontrar representaciones de los datos en capas intermedias que sean altamente informativas para la resolución del problema en cuestión.

Dentro del Aprendizaje Profundo (DL), las redes neuronales se pueden organizar formando distintas arquitecturas, entre ellas se encuentran las redes neuronales convolucionales (CNN, por sus siglas en inglés), Redes neuronales recurrentes (RNNs), Redes Generativas adversariales (GANs), etc. (Li M, 2023)

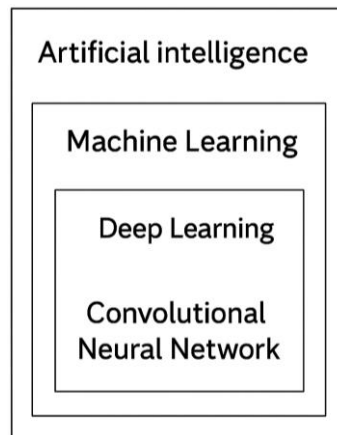


Figura 1. Esquema de la organización de las formas de IA según su jerarquía. Elaboración propia

Uno de los métodos de aprendizaje profundo de más éxito es **la red neuronal convolucional** (RNC). RNC son modelos de inteligencia artificial altamente efectivos, cuya estructura simula la corteza visual primaria al estar especialmente diseñados para procesar y reconocer imágenes (Goodfellow I, 2016; Kourounis G, 2023).

Durante los últimos años la investigación en RNC ha atraído la atención generalizada de los investigadores, logrando resultados de vanguardia en diversas tareas de detección, clasificación y segmentación en diferentes dominios (Jia H et al., 2024).

Sin embargo, todavía quedan muchos desafíos pendientes, como, por ejemplo, inconsistencias en los formatos de datos y falta de datos de entrenamiento confiables; y un tema de investigación activo es cómo optimizar la transferencia de conocimiento humano a un modelo de aprendizaje automático.

4.1. Redes neuronales

Las redes neuronales son modelos capaces de generar predicciones cuando se les presentan nuevos datos y ofrecen buenos resultados en problemas complejos. Los modelos predictivos pueden ser de dos tipos: clasificación, que se predice una variable discreta como la presencia de una enfermedad basada en una imagen, y regresión, que hacen predicciones continuas basados en variables como la edad y la presencia de cáncer. Las redes neuronales se basan en neuronas artificiales y las redes neuronales convolucionales (Hosny et al, 2018).

4.1.1. Neuronas artificiales (perceptrón) y redes neuronales artificiales clásicas.

Las redes neuronales artificiales están formadas por múltiples neuronas artificiales (perceptrones simples) interconectadas, que se pueden comparar con las neuronas biológicas (Fig. 2). Una neurona artificial o perceptrón simple consiste en varias rutas de entrada, equivalentes a las dendritas de las neuronas biológicas y que transmiten información al soma. El soma de una neurona artificial es una función que integra toda la información de las entradas y, después de aplicar una función de activación, genera una salida (Pérez del Barrio et al. 2022).

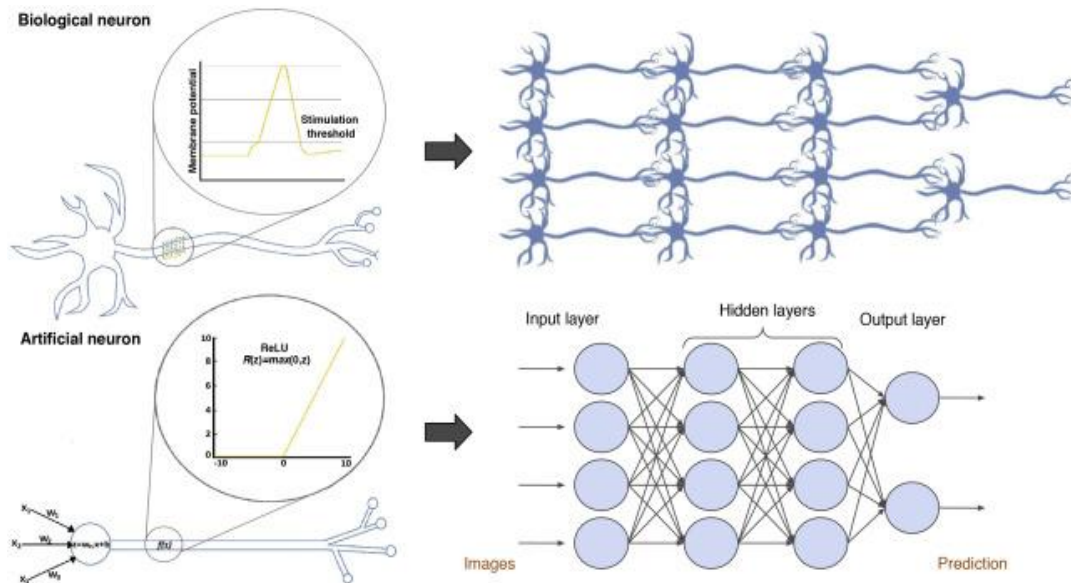


Figura 2.- Comparación entre neuronas biológicas y artificiales y entre redes neuronales biológicas y artificiales. Las redes neuronales artificiales se dividen en tres partes principales: la *capa de entrada* es una capa de perceptrones especializados en la recepción de información; las *capas ocultas* son capas capaces de extraer características de los datos y transformarlas en busca de la mejor representación del problema a resolver; y la *capa de salida* es una capa preparada para ofrecer la información de salida. Tomada de Pérez del Barrio et al. (2022).

La función de activación podría equipararse al proceso biológico de despolarización de membrana, que no sigue una función lineal, sino que responde a la ley del todo o nada. Las neuronas biológicas reciben muchos impulsos que no consiguen activarlas o despolarizarlas, hasta que llega uno con suficiente potencia para despolarizarla consiguiendo generar una salida o potencial de acción que viaja a través del axón, y se transmite a las neuronas contiguas. A las neuronas artificiales también llegan series de estímulos y, si alguno de ellos logra activar la función de activación, se origina una salida (Pérez del Barrio et al, 2022).

4.1.2. Redes neuronales artificiales clásicas.

Al igual que las neuronas biológicas las neuronas artificiales se organizan en capas formando redes artificiales, por lo tanto, la asociación de perceptrones en capas y la concatenación de sucesivas capas es lo que da lugar a una red neuronal (**Fig. 3**).

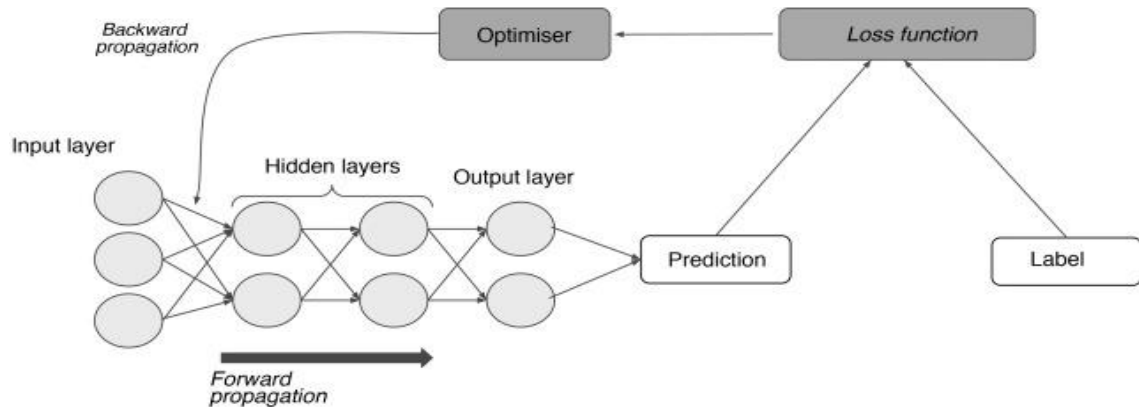


Figura 3.- El proceso de aprendizaje supervisado (formación). A través de la función de pérdida, se mide la diferencia entre la predicción de la red y la etiqueta para cada entrada; a continuación, a través de la propagación hacia atrás de este error y del algoritmo de optimización, los pesos de las diferentes neuronas se ajustan hasta que corresponden a un mínimo en la función de pérdida. Tomada de Pérez del Barrio et al. (2022)

4.1.3. Redes neuronales convolucionales.

Con la extensión del uso de las redes neuronales clásicas, empezaron a surgir problemas que impulsaron el desarrollo de sistemas más complejos. En el caso de la imagen y el reconocimiento de objetos, el principal problema es que el mismo objeto puede tener formas y posiciones diferentes, lo que reducía el rendimiento de las redes. Así, surgieron las redes **neuronales convolucionales** (RNC), las más usadas para imagen médica (Chartrand et al., 2017).

Las redes neuronales clásicas están compuestas por capas totalmente conectadas. Esto significa que todas las neuronas de una capa están conectadas con las de la siguiente y, por lo tanto, la imagen se interpreta en su totalidad, tomando como entrada el valor de todos los píxeles y realizando operaciones que incluyen toda la información de la imagen.

Por el contrario, las RNC disponen de unas matrices denominadas **filtros** que aplican operaciones de *convolución* sobre la imagen de entrada para transformarla en datos numéricos, permitiendo así identificar patrones y detalles que a simple vista no son reconocibles por el ojo humano. Esto les

confiere la capacidad de identificar el objeto independientemente de su localización, lo que las hace mucho más eficientes.

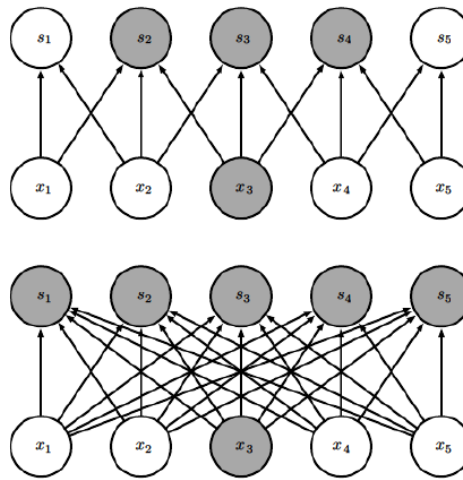


Fig 4. Abajo se muestra una red neuronal clásica con neuronas totalmente conectadas, mientras que arriba, una RNC (Goodfellow I, 2016)

Las RNCs explotan los patrones de conectividad local, centrándose en pequeñas regiones locales de la imagen que contienen patrones importantes. Gracias a esta conectividad mejora su eficiencia al requerir menos parámetros y, de esta forma se ha convertido rápidamente en un método de vanguardia para el procesamiento de imágenes (Shin et al, 2016; Krizhevsky et al., 2017). Con métodos como la unidad lineal rectificadora (en inglés ReLU) y el aprendizaje residual profundo que mejoran problemas como el problema del gradiente evanescente, los modelos más profundos se pueden entrenar de manera más eficiente y, por lo tanto, llevar el aprendizaje profundo a niveles superiores.

Cada capa convolucional de una RNC puede constar de varios filtros. Se trata de matrices numéricas que van recorriendo la imagen realizando operaciones de convolución sobre grupos de píxeles, dando lugar a mapas de características. Cada filtro representa una característica. Así, a medida que la información atraviesa capas sucesivas, las características extraídas son más complejas y abstractas, como texturas o formas. Las representaciones de la última capa de la parte convolucional son transformadas a un vector final a través de una o más capas completamente conectadas y, finalmente, la red

emite una capa de salida en la que el sistema clasifica la imagen analizada en la categoría más probable en base a la información procesada. A esta segunda parte de la red se le denomina el clasificador (Chartrand et al., 2017).

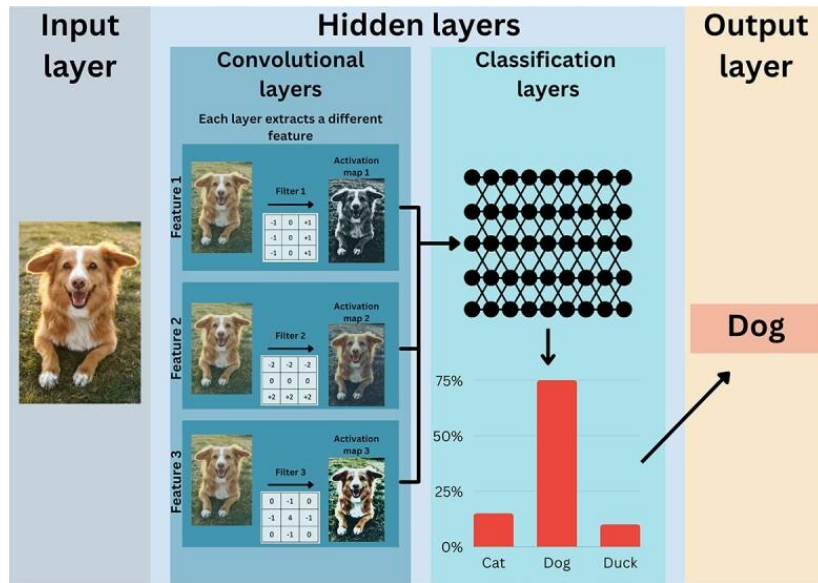


Fig 5. Ejemplo de una CNN (Kouronis G)

En resumen, las RNC, gracias a los filtros, aprenden patrones locales y, por lo tanto, son capaces de reconocer estos patrones independientemente de si se realiza el reposicionamiento, mientras que las redes neuronales clásicas aprenden patrones generales y no son capaces de abstraerse de la ubicación, orientación o forma del objeto en la imagen. Por lo tanto, las RNC han demostrado ser las más adecuadas para trabajar con imágenes médicas ya que son capaces de realizar tareas tan complejas como la clasificación de imágenes.

4.2. El proceso de aprendizaje o entrenamiento

El proceso de aprendizaje o entrenamiento de una red neuronal implica ajustar los pesos, es decir los parámetros que representan la intensidad de las conexiones entre las neuronas artificiales. Al ajustar los pesos, se busca obtener un resultado final óptimo. Los pesos son coeficientes que pueden adaptarse dentro de la red y que determinan la intensidad de la señal de entrada registrada por la neurona artificial; son la medida de la fuerza de una conexión de entrada. Estas fuerzas pueden ser modificadas en respuesta de los ejemplos de entrenamiento, de acuerdo con la topología específica, o debido a las reglas de entrenamiento. Así, cuando una imagen ingresa a la red, todas las neuronas de todas las capas se activan secuencialmente, generando pesos para cada conexión neuronal en lo que se conoce como propagación hacia adelante. Al llegar a la última capa, este proceso permite generar una predicción para la imagen.

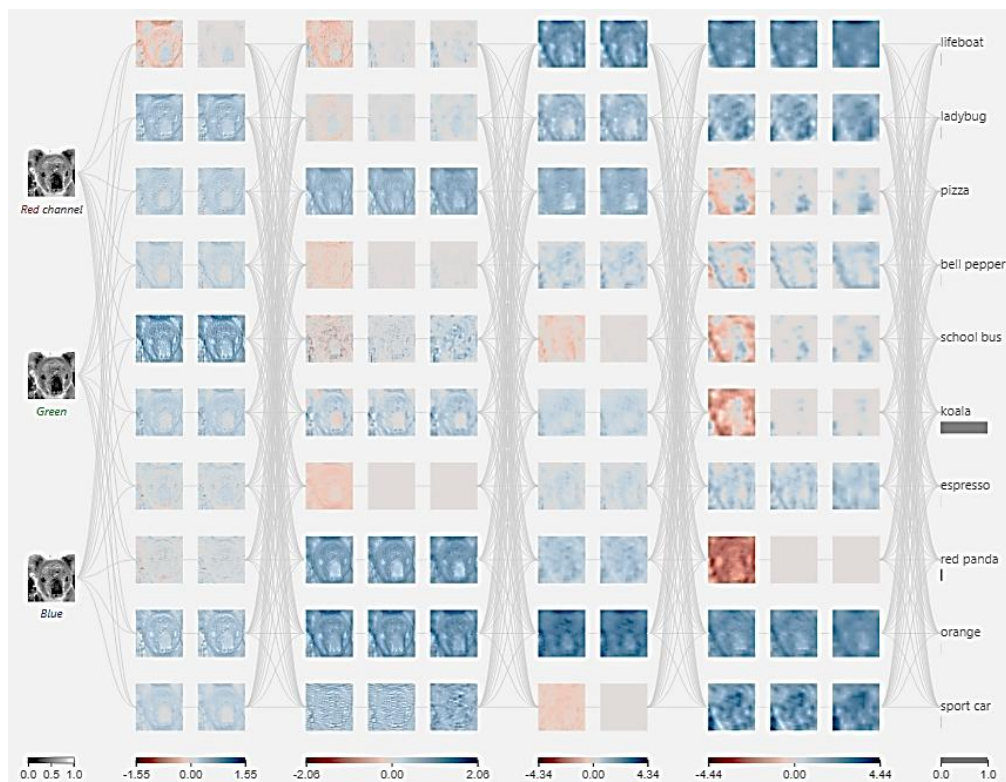


Fig. 6 Ejemplo de la clasificación de una imagen de un koala por una CNN, nótese a la derecha que devuelve un valor de salida cercano a 1.0 (0.0-1.0) para la categoría de koala (Wang ZJ et al, 2021)

En función de la naturaleza de los resultados deseados proporcionados a los algoritmos de aprendizaje, el ML puede ser supervisado, no supervisado o reforzado. En el aprendizaje supervisado, el algoritmo se presenta con un conjunto de entrenamiento etiquetado y tiene como objetivo encontrar un patrón que mapee la ruta que conecta los datos de entrada con los datos de salida. En el aprendizaje no supervisado, el conjunto de entrenamiento no está etiquetado y solo contiene los datos de entrada. En otras palabras, el algoritmo no predice los datos de salida, sino que tiene como objetivo encontrar la reglas y patrones que definan estructuras únicas en los datos de entrada. En el aprendizaje por refuerzo, el algoritmo se entrena en un entorno dinámico y es enseñado por un programa de recompensas. Es "recompensado" por las decisiones correctas y "castigado" por las decisiones equivocadas. De esta manera, el algoritmo aprende de la experiencia en lugar de los datos.

En un modelo de aprendizaje supervisado, la red neuronal comienza con pesos aleatorios y aprende a medida que estos pesos se ajustan al comparar los resultados de la red con los resultados de referencia o etiquetas. Para lograr esto, se necesitan las etiquetas de referencia, una función de pérdida que mida el error generado, un algoritmo de optimización que calcule cómo y en qué dirección deben modificarse los pesos para minimizar ese error (descenso de gradiente) y otra función que permita propagar este ajuste hacia atrás a través de la red, modificando los pesos de cada neurona según su responsabilidad en el resultado final (propagación hacia atrás) (Chartrand et al., 2017; **Fig. 3**).

Para entrenar una red neuronal, es necesario disponer de, al menos, dos subconjuntos de datos: uno para el entrenamiento propiamente dicho, con el que el modelo ajustará sus pesos de acuerdo con un mínimo en la función de pérdida; y otro con el que evaluar el rendimiento, denominado el conjunto de validación. Así, se van realizando iteraciones (llamadas épocas) sobre estos grupos de datos y el modelo irá obteniendo cada vez mejores resultados en la evaluación del rendimiento del modelo, evidenciados sobre el conjunto de validación en cada iteración.

Previo al entrenamiento de la red, se deben elegir los hiperparámetros, que son variables que determinan la estructura y el proceso de entrenamiento de la red. Se definen antes de comenzar el entrenamiento y se ajustan según los resultados obtenidos. Algunos ejemplos de hiperparámetros son el tipo de función de activación utilizada y el número de capas ocultas del algoritmo.

Si el rendimiento del modelo no es bueno, el experto puede realizar cambios en los parámetros mencionados. Finalmente, una vez concluido el entrenamiento, es decir, una vez ajustados tanto los pesos como los sesgos, se prueba el modelo con datos nuevos (conjunto de datos denominado test) para evaluar su rendimiento real. Es decir, se expone al modelo a datos nuevos, por ejemplo, imágenes nuevas y no etiquetadas, y se obtiene una predicción. Los datos del test no deben nunca utilizarse para modificar pesos o hiperparámetros del modelo (Chollet, 2021).

El proceso de aprendizaje de la red, que ocurre principalmente en las capas ocultas, implica el ajuste de los pesos. A medida que se ajustan los pesos a lo largo de la red, las capas ocultas van generando representaciones cada vez más complejas de los datos, adaptándose al problema en cuestión (**Fig. 6**). Esto significa que el objetivo es transformar los datos de manera progresiva hasta encontrar la mejor representación que resuelva el problema.

Entre los obstáculos para el entrenamiento de una red neuronal, detectables gracias al conjunto de validación, encontramos los fenómenos de **sobreajuste** y **subajuste**. El sobreajuste ocurre cuando el modelo es muy eficiente en el entrenamiento, pero no es capaz de generalizar con datos nuevos. Por el contrario, en el subajuste el modelo debido a insuficiente especialización o excesiva simplicidad no es capaz de obtener buenos resultados, ni siquiera con los datos de entrenamiento. (**Fig 7.**)

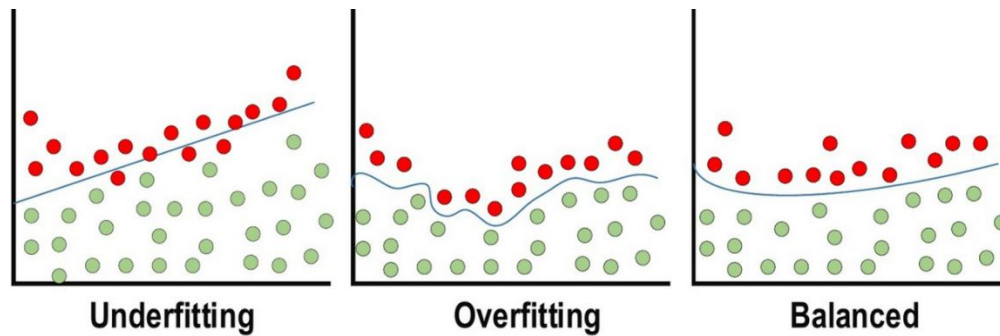


Fig 7. Representación de los fenómenos de subajuste o underfitting (izq), sobreajuste u overfitting (centro) y equilibrio (dcha) (Alzubaidi et al, 2021)

En ninguno de los casos el modelo habrá encontrado las características importantes que le permitirían resolver el problema de forma general o con datos nuevos, es decir, en ninguno de los casos el modelo habrá aprendido a generalizar. En conclusión, las redes neuronales deben aprender transformaciones y no ejemplos concretos (Hosny et al., 2018).

El sobreajuste está relacionado con uno de los principales desafíos detectados a la hora de desarrollar sistemas relacionados con la imagen médica: la escasez de datos debidamente etiquetados (Willemink et al., 2020).

A su vez, esta falta de imágenes etiquetadas se ve acentuada por el complicado marco ético y legal que implica la transferencia de datos sensibles de carácter médico. Para sortear esas situaciones se está utilizando la transferencia de aprendizaje (*transfer learning*). (Pan SJ, 2010) Esta técnica consiste en el aprovechamiento de una red neuronal ya entrenada previamente sobre un conjunto extenso de datos no médicos (como ImageNet) y, a partir de ella, construir un nuevo modelo orientado a una tarea específica. (Deng J, et al. 2009)

En esta práctica se conservan los pesos de las primeras capas de la red, que es competente en la detección de patrones visuales generales y se modifican únicamente las capas finales al problema a resolver, mediante un ajuste fino (*fine-tuning*) con un número limitado de imágenes médicas. De esta manera se reduce la necesidad de grandes volúmenes de datos etiquetados y se mejora la eficiencia y rendimiento del modelo en campos donde los datos son escasos.

5. IA y diagnóstico por la imagen.

La evaluación precisa y rápida de las imágenes clínicas es esencial tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. En consecuencia, los parámetros de evaluación de la calidad, como la precisión, la sensibilidad y la especificidad de las imágenes clínicas, son fundamentales en las operaciones sanitarias. Por lo tanto, el desarrollo de algoritmos de visión basados en computadora puede ser de gran ayuda en el análisis de imágenes biomédicas (Balyen y Peto, 2019).

La aplicación de la IA en el diagnóstico por imagen implica el uso de algoritmos avanzados, especialmente los basados en el aprendizaje profundo, para analizar imágenes médicas. Estos algoritmos son entrenados con grandes cantidades de datos para identificar patrones, anomalías y características clínicas que pueden ser difíciles de detectar incluso por un ojo experto.

En los últimos años, se ha producido un progreso significativo en el desarrollo de sistemas de IA para el diagnóstico por imagen. Estos avances incluyen la mejora en la precisión de los algoritmos, la capacidad de analizar una gama más amplia de modalidades de imagen, como radiografías, resonancias magnéticas y tomografías computarizadas, y la integración de la IA en los flujos de trabajo clínicos.

La IA tiene el potencial de aumentar significativamente la precisión de los diagnósticos por imagen. Al analizar grandes volúmenes de datos e identificar patrones sutiles y correlacionarlos con grandes bases de datos de casos clínicos, los sistemas de IA pueden detectar signos tempranos de enfermedad en las imágenes médicas y con mayor precisión que los métodos tradicionales. Además, la automatización del análisis de imágenes puede reducir los tiempos de espera para los resultados, y disminuir la dependencia del análisis humano, que puede estar sujeto a fatiga y otros distractores, de este modo, la IA puede contribuir a reducir la incidencia de errores diagnósticos. Todo ello, sin duda, redundará en un mejor pronóstico para los pacientes.

6. Inteligencia artificial y patologías neurodegenerativas.

6.1. Introducción.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más prevalente de demencia neurodegenerativa, de inicio insidioso y desarrollo progresivo, que afecta a millones de personas en todo el mundo y tiene un profundo impacto en familiares y cuidadores (Oboudiyat et al., 2013).

La EA se define como un proceso biológico que comienza con cambios neuropatológicos de Alzheimer (ADNPC), entre ellos es bien conocida la acumulación de beta amiloide ($A\beta$) pericelular y la hiperfosforilación de proteínas dentro de las neuronas. Sin embargo, la causa exacta de este proceso se desconoce aún.

En una fase inicial la EA es asintomática pero el incremento de dicha carga neuropatológica lleva a la aparición de los primeros síntomas que progresivamente se acentúan. Clínicamente, la EA se caracteriza por trastorno de la memoria, afasia, apraxia, agnosia, daño de las habilidades visuales y demencia general con cambios en la personalidad y el comportamiento.

En la actualidad, el diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos y la confirmación mediante marcadores específicos como el PET de amiloide y los análisis de LCR para detectar $A\beta$ y proteína tau, siguiendo las directrices de la Asociación de Alzheimer y el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento. (Jack CRJr et al, 2024). Otros biomarcadores no específicos de la enfermedad apoyan el diagnóstico, entre ellos pruebas de imagen como MRI o FDG-PET.

En general, se distinguen tres fases de la enfermedad: control normal (CN), deterioro cognitivo leve (DCL) y la EA. La etapa prodrómica de la EA, el DCL, caracterizada por la pérdida de memoria, es ampliamente reconocida como una etiqueta diagnóstica (Iachini et al., 2009) ya que mientras que algunos

pacientes con DCL evolucionan a la EA, otros permanecen estables. (Petersen et al., 2001). De este modo, el diagnóstico precoz en la fase de DCL es crucial para que la intervención clínica sea eficaz y poder detener o ralentizar la progresión de la enfermedad hacia un deterioro severo de las funciones humanas (Livingston et al., 2020). Recientemente se ha aprobado un tratamiento en Europa (Lecanemab) para formas iniciales de EA, que logra precisamente retrasar la progresión del daño neuronal (van Dyck CH et al, 2023).

Por lo tanto, la predicción de la conversión de DCL a EA es incluso más valiosa que la clasificación entre pacientes NC y EA o DCL. Sin embargo, los métodos tradicionales de diagnóstico de la EA dependen en gran medida de la experiencia de los expertos clínicos y de los esfuerzos humanos. Como desarrollo del diagnóstico asistido por ordenador, los programas informáticos pueden proporcionar una clasificación y predicción automáticas de la EA.

Ante esta situación cabe preguntarse: ¿Puede la IA ayudar establecer cuando un DCL va a evolucionar a EA? Esta fue la pregunta que originalmente tratamos de responder y que se quedó en un proyecto en fase inicial.

Los métodos de neuroimagen (resonancia magnética, MRI; resonancia magnética funcional, fMRI; tomografía por emisión de positrones, PET; y tomografía computarizada por emisión de fotón único, SPECT) proporcionan herramientas esenciales para el diagnóstico ya que permiten visualizar y monitorizar los cambios estructurales y funcionales en el cerebro. Estas técnicas facilitan un examen detallado de las manifestaciones morfológicas de la enfermedad e investigaciones recientes han demostrado el potencial de la IA para automatizar el proceso de diagnóstico (ver Mirabian et al., 2025).

Se ha descrito como la neuroimagen mejora la precisión de los procesos de diagnóstico, enriquece nuestra comprensión de la progresión de la enfermedad y apoya el desarrollo de intervenciones clínicas más efectivas (Masdeu, 2020).

Los enfoques de diagnóstico por imagen asistidos por IA, en particular los que aprovechan el ML y el aprendizaje profundo DL, presentan un potencial significativo en la integración de datos de neuroimagen complejos para

diagnósticos diferenciales de EA. Estas metodologías pueden procesar grandes cantidades de datos de imágenes, identificando patrones sutiles y anomalías que podrían pasarse por alto con las técnicas tradicionales. Nuevos modelos emergentes de DL ofrecen resultados prometedores para diagnosticar la EA espacialmente en estadios tempranos, abriendo camino a la intervención precoz para modificar la historia natural de la enfermedad (Odimayo et al., 2024). Prueba de ello es el desarrollo de RNCs específicas como Alzheimer Net (Shamrat et al., 2023) que permite subclasificar en 5 estadios la enfermedad.

Frizzell et al. (2022), en un trabajo de revisión afirman que para el diagnóstico de EA el mejor rendimiento se logró mediante el uso de los algoritmos de redes neuronales de convolución basados en el aprendizaje profundo (precisión promedio ponderada del 89 %), en contraste con el 76-86 % utilizando la regresión logística, las máquinas de vectores de soporte y otros métodos de IA.

6.2. Estudios de la EA basados en ML.

Como ya se ha comentado, el ML es una estrategia computacional que descubre soluciones óptimas a problemas mediante la definición de métodos y parámetros que normalmente son determinados, inferidos e ideados por un experimentador (Walter et al., 2019).

Muñoz-Ruiz et al. idearon en 2012 un sistema diagnóstico basado en ML para distinguir entre pacientes con EA y DCL mediante imágenes de resonancia magnética estructural. El sistema utilizó características de la morfometría basada en vóxeles, la volumetría del hipocampo y la morfometría basada en tensores. Para el análisis se empleó un clasificador de regresión y los resultados demostraron una robusta capacidad discriminatoria, diagnóstica, particularmente con la aplicación de morfometría basada en vóxeles.

Reconociendo los patrones morfométricos superpuestos entre el envejecimiento normal y las enfermedades neurodegenerativas como la EA y la demencia frontoparietal (DFP), Raamana et al. (2014) introdujeron un nuevo clasificador utilizando características derivadas de imágenes de resonancia magnética estructural, incluidas las invariantes de forma, los volúmenes y los desplazamientos locales de los ventrículos laterales y el hipocampo. Para la clasificación utilizaron un modelo de máquina de vectores de soporte (SVM) y los resultados mostraron que la atrofia local en los ventrículos laterales era un buen biomarcador para distinguir entre FTD, AD y controles normales.

Además, Möller et al. (2014) aprovecharon la capacidad discriminativa de los clasificadores de SVM para dilucidar las alteraciones neuroanatómicas discriminativas de la EA, los resultados sugirieron que SVM podría distinguir eficazmente entre estos trastornos con una precisión del 78,7% para el diagnóstico de la EA.

Casi al mismo tiempo, Klöppel et al. (2015) investigaron los métodos de diagnóstico automatizados, en particular una SVM lineal, utilizando imágenes de resonancia magnética sobre muestras. El método demostró una precisión con una AUC de 0.97 para diferenciar entre envejecimiento saludable de las distintas demencias incluida la EA.

En un estudio posterior, Wang et al. (2016) examinaron la utilidad diagnóstica del examen neuropsicológico y las características morfométricas derivadas de la resonancia magnética para diferenciar la EA de otras demencias. Examinaron la atrofia cerebral en ocho regiones utilizando imágenes de resonancia magnética y evaluaron 17 características neuropsicológicas. El estudio encontró que las características neuropsicológicas proporcionaron una mayor precisión diagnóstica para distinguir entre EA, y la integración de la atrofia cortical con las características neuropsicológicas logró una precisión de clasificación del 61,47%.

Koikkalainen et al. (2016) profundizaron en el potencial discriminativo de las características estructurales de la resonancia magnética en la EA. Las características cuantitativas, incluidas volumen, vasculares y morfológicas. El

estudio demostró diferencias estructurales entre la EA y los individuos sanos utilizando morfometría basada en vóxeles y tensores, logrando una precisión del 69,1%.

Más tarde, Poonam et al. (2021) presentaron un modelo de clasificación jerárquica automatizada que emplea IA para mejorar la precisión diagnóstica de la EA a través del análisis de datos de resonancia magnética. Los resultados demostraron una alta precisión de clasificación, logrando un 86,5% con SVM.

Chagué et al. (2021) propusieron integrar la IA en los flujos de trabajo clínicos para el diagnóstico de la demencia, utilizando patrones de atrofia para clasificar la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD), la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) con un clasificador SVM. El estudio encontró que la incorporación de mapas de peso SVM mejoró significativamente la precisión diagnóstica.

Del mismo modo, en 2022, Pérez-Millán et al. emplearon metodologías de ML supervisadas y no supervisadas para diferenciar entre EOAD (enfermedad de Alzheimer de inicio temprano) y FTD. Utilizando el grosor cortical y el volumen de materia gris subcortical, entrenaron clasificadores de PCA y SVM, logrando precisiones de clasificación del 87,2% para individuos sanos y EOAD, y del 66,5% para EOAD y la demencia frontoparietal. La precisión de la clasificación de los tres grupos fue del 65,2%.

Contemporáneamente, Koutsouleris et al. (2022) valoraron los patrones de resonancia magnética en pacientes con EA e individuos sanos. Utilizaron mapas de volumen de materia gris para el entrenamiento y emplearon el software NeuroMiner para generar cuatro clasificadores de diagnóstico. Los resultados de la clasificación utilizando etiquetas originales arrojaron una precisión del 78,7%, una especificidad del 67,4% y una sensibilidad del 89,8%.

En 2023, Lampe et al. emplearon volumetría basada en atlas en resonancias magnéticas utilizando el clasificador SVM, el estudio logró altas tasas de precisión tanto en las clasificaciones binarias (71-95%) como en las multisíndromes. Los patrones de atrofia específicos de la enfermedad jugaron un papel clave en la determinación de la importancia de las características. El

rendimiento de la clasificación varió entre los síndromes, con mejores resultados observados en los síndromes que exhibían atrofia específica regional. La precisión en la clasificación de la enfermedad mejoró con el aumento de la gravedad y la duración de la enfermedad, identificando ventanas de diagnóstico óptimas. En el mismo año Pérez-Millán et al. (2023) utilizaron métodos de aprendizaje automático con datos de resonancia magnética transversales y longitudinales para distinguir entre EA y demencia frontal. Los resultados demostraron que el enfoque longitudinal supera al método transversal en la clasificación, logrando tasas de precisión entre el 83,3% y el 95%.

6.3. Estudios de la EA basados en DL y redes neuronales convolucionales.

Ma et al. (2020) desarrollaron un sofisticado sistema de diagnóstico de EA utilizando el volumen cerebral y el grosor cortical como características. Implementaron una variedad de clasificadores, incluidas redes generativas adversarias, redes neuronales profundas de características multitypo y escala (MMDNN) y técnicas tradicionales como SVM. Las redes generativas adversas, que implican el entrenamiento simultáneo de dos redes neuronales, una para la generación de imágenes y otra para la discriminación, resultaron las más efectivas en este contexto.

Por su lado, Nguyen et al. (2022) propusieron la gradación y la atrofia estructurales como marcadores, con el entrenamiento de un conjunto robusto de U-Nets 3D para diferenciar con precisión entre los patrones cerebrales sanos y los indicativos de demencia. Este enfoque produce un mapa de clasificación 3D interpretable que resalta eficazmente las regiones del cerebro con anomalías; la precisión de la clasificación alcanza el 89,7%. Un año después, presentan un innovador marco de clasificación profunda diseñado para la clasificación de enfermedades relacionadas con la EA. El marco no solo clasifica los tipos de enfermedades, sino que también identifica regiones

específicas del cerebro relacionadas con estas afecciones mediante el uso de mapas de colores. Se centra en dos tipos de biomarcadores: la gradación estructural (que evalúa las similitudes anatómicas) y la atrofia estructural (que evalúa las anomalías en la estructura cerebral). Mediante la combinación de U-Nets, perceptrón multicapa (MLP) y modelos SVM, el método mejora la detección de enfermedades y la precisión del diagnóstico diferencial (precisión = 93%) (Nguyen et al., 2023).

En 2024 Odimayo et al. Desarrollan SNeurodCNN, una RNC con una arquitectura innovadora más sencilla que también se centra en datos de atrofia y neurodegeneración anatómica en la vista para-sagital usando datos de MRI. En este caso se alcanzó una precisión superior al 97.8% en la clasificación de imágenes MRI para la detección de la EA.

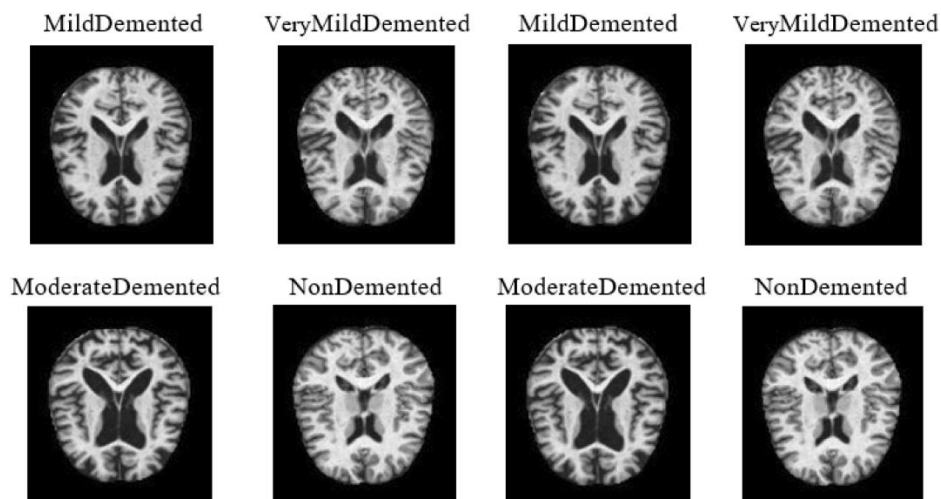


Fig 8. Muestras de RM utilizadas en las que se aprecian diferencias anatómicas sustanciales en las distintas categorías de EA (Oraby S, 2025)

Por último, en 2025 Oraby S et al., diseñan un modelo de red neuronal tipo GAN-DSR (Generative Adversarial Network asociada a un Deep Super Resolution). Los resultados, recientemente publicados alcanzaron una

precisión de 99.2% en la clasificación de las imágenes en cuatro categorías de la enfermedad de Alzheimer: controles sanos, demencia leve, moderada y severa.

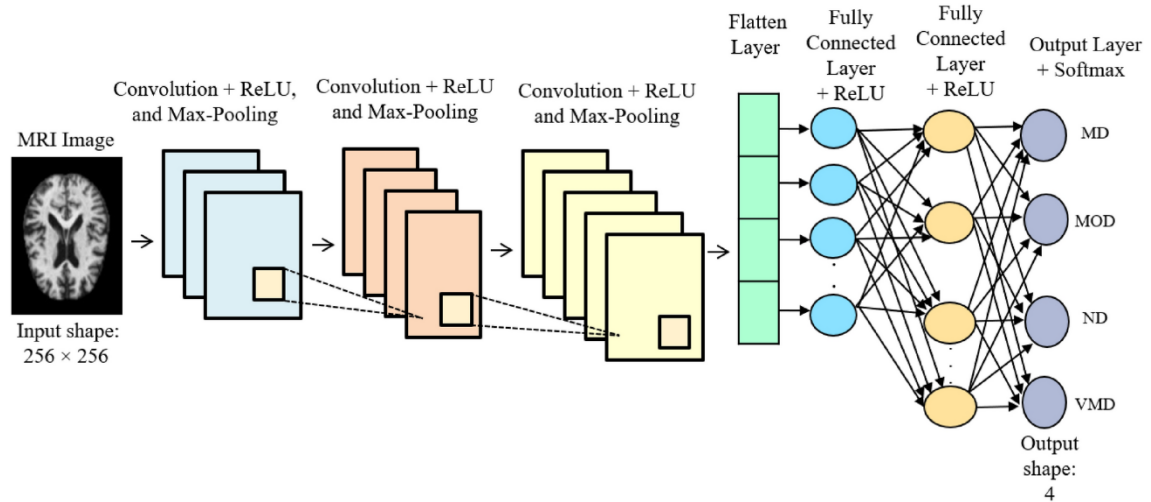


Fig 9. Arquitectura de la RNC tipo DSR-GAN propuesta por Sarah Oraby et al.

De todo lo anterior se infiere que en general, los métodos de aprendizaje profundo logran un mejor rendimiento que los métodos convencionales de aprendizaje automático y que para lograr predicciones satisfactorias el tamaño de las muestras de entrenamiento debe ser muy elevado.

6.4. Diagnóstico multimarcador de EA utilizando IA.

En las páginas precedentes se ha comentado exclusivamente la utilidad de la IA en el diagnóstico de la EA, sin embargo, la integración de datos multiómicos (**Fig. 3**) puede ser de utilidad y sin duda van a marcar la investigación y los avances científicos futuros.

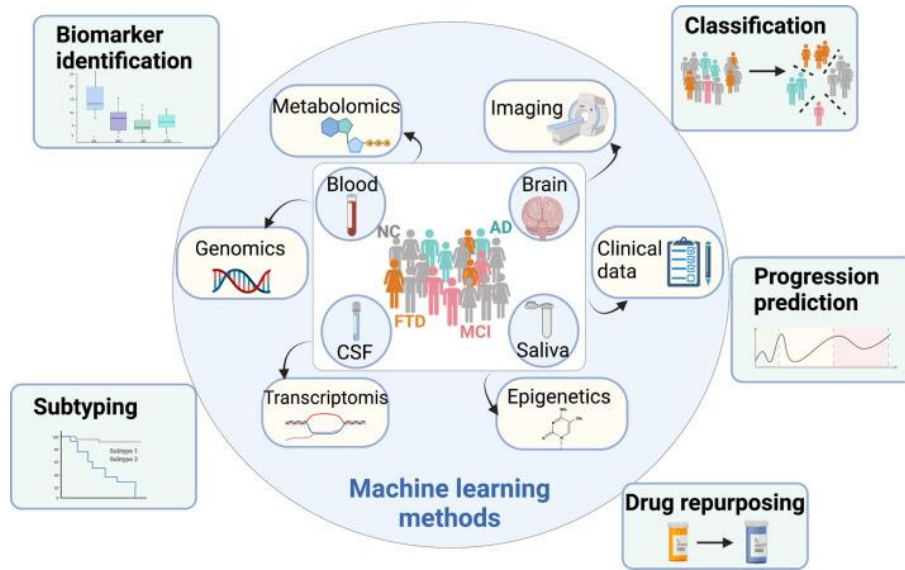


Figura 10. - Aprendizaje automático aplicado en la investigación de la enfermedad de Alzheimer: ómica, imágenes y datos clínicos. Tomado de Li et al. (2021).

Los desarrollos tecnológicos modernos de plataformas ómicas de alto rendimiento y equipos de diagnóstico por imagen brindan oportunidades sin precedentes para estudiar la etiología y la progresión de la EA. La gran cantidad de datos genéticos, de proteómica, transcriptómica e imagen, así como las características clínicas de la enfermedad deben ser integrados y analizados en conjunto. Los métodos de ML y DL ofrecen técnicas nuevas para abordar datos de alta dimensión, integrar datos de diferentes fuentes, modelar la heterogeneidad etiológica y clínica y descubrir nuevos biomarcadores (**Fig. 10**).

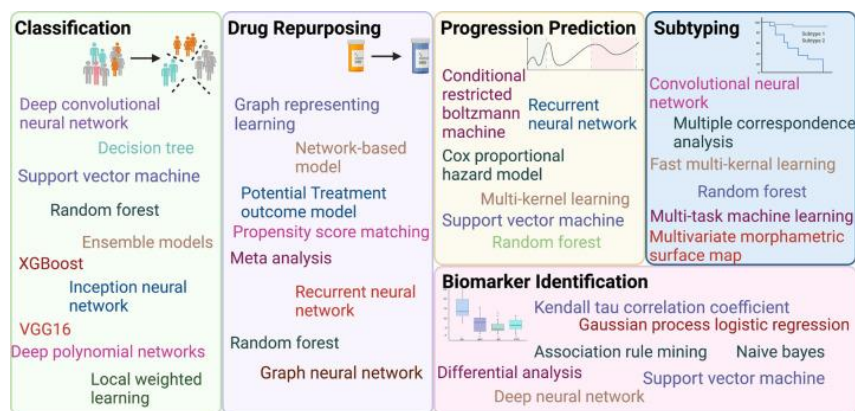


Figura 11. - Aplicaciones de la IA al estudio de la enfermedad de Alzheimer. Tomado de Li et al. (2021).

La investigación reciente sobre la EA utiliza tecnología novedosa o datos multimodales para comprender la enfermedad desde varios aspectos, como la genómica, la transcriptómica, los metabolitos, las imágenes y las características clínicas (Wang et al., 2020; Clark et al., 2021). Estas exploraciones han transformado nuestra comprensión de la enfermedad y han brindado nuevas oportunidades para mejorar nuestra capacidad para manejar la progresión de la patología e identificar posibles tratamientos.

Cabe mencionar de todos modos que el alto volumen de datos y su complejidad, imponen desafíos para la integración y el análisis de los mismos, que las herramientas de computación tradicionales pueden no ser capaces de abordar por completo (Jack et al., 2008; Petersen et al, 2010).

7. Desafíos e investigaciones pendientes en la aplicación de la IA en la radiología.

A pesar de las innegables ventajas, la IA en el diagnóstico por imagen aún tiene por delante grandes desafíos técnicos. Entre ellos están: la necesidad de grandes conjuntos de datos, perfectamente etiquetados y de alta calidad para entrenar los algoritmos; la heterogeneidad tanto en la calidad como el tipo de imágenes médicas; y la integración de sistemas de IA en la infraestructura tecnológica existente en los centros médicos.

Por otro lado, el uso de IA en medicina plantea importantes cuestiones éticas destacando entre todas la privacidad y seguridad de los datos del paciente, la transparencia en cómo los algoritmos toman decisiones y la responsabilidad legal en caso de errores diagnósticos.

8. Cómo plantear un estudio de técnicas de imagen mediante la aplicación de la IA.

El no haber podido abordar *in itinere* los objetivos originales ha permitido detectar los problemas que se plantean a la hora de realizar un estudio como el propuesto. A nuestro juicio los más destacables son los siguientes:

Primero: obtener la aprobación del Comité de Ética del Hospital u Hospitales donde se lleve a cabo el estudio. Generalmente, para estudios retrospectivos en los que la obtención del consentimiento informado no es factible y los riesgos de fuga de datos médicos son mínimos, el consentimiento informado del paciente suele ser prescindible, pero no el informe positivo del comité de ética.

Segundo: la selección de los pacientes a incluir en el estudio y a la recolección de sus imágenes. Este es uno de los pasos más importantes en el desarrollo de estos sistemas que dependen de la cantidad y la calidad de los datos (*data-driven systems*). En la actualidad, debido a que el etiquetado de las imágenes radiológicas no está extendido y que los sistemas de información radiológicos no están preparados para este tipo de búsquedas, la obtención de imágenes de una enfermedad concreta es complicado.

Tercero: en íntima relación con los puntos anteriores, y especialmente si el estudio es multicéntrico, es crucial asegurar la interoperabilidad de las imágenes médicas a través de diversas especialidades, extendiéndose más allá de la radiología y adoptando formatos estándar.

Cuarto: el preprocesado de los datos en función del tipo de red neuronal que se vaya a entrenar. Cuando la base de datos ya está preparada, esta se divide en los 3 subconjuntos mencionados anteriormente: el de entrenamiento, el de validación y el de test, con un porcentaje aproximado del 80, el 10 y el 10, respectivamente (Willemink et al., 2020). Estos aspectos, y otros que seguramente existen, hablan de la necesidad de una planificación meticulosa y una consideración importante de todos los aspectos involucrados en la utilización de la IA en la radiología.

9. Conclusiones.

La evolución de los sistemas de IA en el campo de la imagenología médica encuentra actualmente en un momento de rápida expansión, con avances significativos en los últimos años que han conducido al desarrollo de modelos de visión artificial cada vez más sofisticados y precisos. Se trata de modelos que no solo han logrado alcanzar niveles de desempeño muy cercanos al estado del arte, sino que adicionalmente su desarrollo y entrenamiento se alcanza en plazos de tiempo cada vez más reducidos.

La integración de datos multimodales, incluyendo información genética y proteómica, con imagen médica está demostrando ser una estrategia clave para mejorar la precisión y utilidad clínica de los modelos de IA, y representa una línea futura en el ámbito de la Enfermedad de Alzheimer.

En este contexto, la reciente aprobación de un fármaco indicado para fases tempranas de deterioro cognitivo refuerza la importancia de continuar mejorando el desarrollo de modelos de diagnóstico precoz y la clasificación de la enfermedad, en especial la validación de algoritmos capaces de predecir la conversión de formas de deterioro cognitivo leve hacia Enfermedad de Alzheimer establecida, con el objetivo de optimizar la decisión terapéutica y el manejo clínico personalizado.

10. FUENTES CONSULTADAS

- Alzubaidi L, Zhang J, Humaidi AJ, Al-Dujaili A, Duan Y, Al-Shamma O, et al. Review of deep learning: concepts, CNN architectures, challenges, applications, future directions. *J Big Data*. 2021;8(1):53.
- Alzubi J, Nayyar A, Kumar A. Machine learning from theory to algorithms: An overview. *J Phys Conf Ser*. 2018;1142(1):012012
- Balyen L, Peto T. Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. *Asia Pac J Ophthalmol*. (Phila) 2019; 8: 264-272.
- Brynjolfsson E, Mitchell T. What can machine learning do? Workforce implications. *Science*. 2017;358(6370):1530-1534.
- Chagué P, Marro B, Fadili S, Houot M, Morin A, Samper-González J, Beunon P, Arrivé L, Dormont D, Dubois B, Teichmann M, Epelbaum S, Colliot O. Radiological classification of dementia from anatomical MRI assisted by machine learning-derived maps. *J Neuroradiol*. 2021; 48: 412-418.
- Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, Kadoury S, Tang A. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2017; 37(7):2113-2131.
- Chen X, Wang ZJ, McKeown MJ. Joint blind source separation for neurophysiological data analysis: multiset and multimodal methods. *IEEE Signal Process Mag*. 2016;33(3):86-107.
- Chollet F. Deep learning with python. 2^a. ed. Shelter Island (NY): Manning Publications Co, 2021.
- Clark C, Dayon L, Masoodi M, Bowman GL, Popp J. An integrative multi-omics approach reveals new central nervous system pathway alterations in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):71.

- Deng J, Dong W, Socher R, Li LJ, Li K, Fei-Fei L. ImageNet: A large-scale hierarchical image database. 2009 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 2009). 2009;248–55.
- Frizzell TO, Glashutter M, Liu CC, Zeng A, Pan D, Ghosh Hajra S, D'Arcy RC, Song X. Artificial intelligence in brain MRI analysis of Alzheimer's disease over the past 12 years: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2022;74:101614.
- Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Deep Learning. Cambridge (MA): MIT Press; 2016.
- Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer.* 2018; 18(8): 500-510.
- Hsu CW, Lin CJ. A comparison of methods for multiclass support vector machines. *IEEE Trans Neural Netw.* 2002;13(2):415-425.
- Iachini I, Iavarone A, Senese VP, Ruotolo F, Ruggiero G. Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review. *Curr Aging Sci* 2009; 2: 43-59.
- Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024 Aug;20(8):5143-5169
- Jack CR Jr, Bernstein MA, Fox NC, Thompson P, Alexander G, Harvey D, Borowski B, Britson PJ, Whitwell JL, Ward C, Dale AM, Felmlee JP, Gunter JL, Hill DL, Killiany R, Schuff N, Fox-Bosetti S, Lin C, Studholme C, DeCarli CS, Krueger G, Ward HA, Metzger GJ, Scott KT, Mallozzi R, Blezek D, Levy J, Debbins JP, Fleisher AS, Albert M, Green R, Bartzokis G, Glover G, Mugler J, Weiner MW. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(4):685-691.

- Jia H, Zhang J, Ma K, Qiao X, Ren L, Shi X. Application of convolutional neural networks in medical images: a bibliometric analysis. *Quant Imaging Med Surg.* 2024;14(5):3501–18.
- Klöppel S, Peter J, Ludl A, Pilatus A, Maier S, Mader I, Heimbach B, Frings L, Egger K, Dukart J, Schroeter ML, Perneczky R, Häussermann P, Vach W, Urbach H, Teipel S, Hüll M, Abdulkadir A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Applying automated MR-based diagnostic methods to the memory clinic: a prospective study. *J Alzheimers Dis.* 2015; 47: 939-954.
- Koikkalainen J, Rhodius-Meester H, Tolonen A, Barkhof F, Tijms B, Lemstra AW, Tong T, Guerrero R, Schuh A, Ledig C, Rueckert D, Soininen H, Remes AM, Waldemar G, Hasselbalch S, Mecocci P, van der Flier W, Lötjönen J. Differential diagnosis of neurodegenerative diseases using structural MRI data. *Neuroimage Clin.* 2016; 11: 435-449.
- Kourounis G, Elmahmudi AA, Thomson B, Hunter J, Ugail H, Wilson C. Computer image analysis with artificial intelligence: a practical introduction to convolutional neural networks for medical professionals. *Postgrad Med J.* 2023;99(1178):1287-94.
- Koutsouleris N, Pantelis C, Velakoulis D, McGuire P, Dwyer DB, Urquijo-Castro MF, Paul R, Dong S, Popovic D, Oeztuerk O, Kambeitz J, Salokangas RKR, Hietala J, Bertolino A, Brambilla P, Upthegrove R, Wood SJ, Lencer R, Borgwardt S, Maj C, Nöthen M, Degenhardt F, Polyakova M, Mueller K, Villringer A, Danek A, Fassbender K, Fliessbach K, Jahn H, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Anderl-Straub S, Prudlo J, Synofzik M, Wiltfang J, Riedl L, Diehl-Schmid J, Otto M, Meisenzahl E, Falkai P, Schroeter ML; International FTD-Genetics Consortium (IFGC), the German Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) Consortium, and the PRONIA Consortium. Exploring links between psychosis and frontotemporal dementia using multimodal machine learning: Dementia Praecox Revisited. *JAMA Psychiatry.* 2022; 79: 907-919.

- Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun ACM*. 2017;60(6):84-90.
- Lampe L, Huppertz HJ, Anderl-Straub S, Albrecht F, Ballarini T, Bisenius S, Mueller K, Niehaus S, Fassbender K, Fliessbach K, Jahn H, Kornhuber J, Lauer M, Prudlo J, Schneider A, Synofzik M, Kassubek J, Danek A, Villringer A, Diehl-Schmid J, Otto M, Schroeter ML; FTLD Consortium Germany. Multiclass prediction of different dementia syndromes based on multi-centric volumetric MRI imaging. *Neuroimage Clin*. 2023;37:103320.
- Li M, Jiang Y, Zhang Y, Zhu H. Medical image analysis using deep learning algorithms. *Front Public Health*. 2023;11:1273253.
- Li Z, Jiang X, Wang Y, Kim Y. Applied machine learning in Alzheimer's disease research: omics, imaging, and clinical data. *Emerg Top Life Sci*. 2021;5(6):765-777.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446.
- Ma D, Lu D, Popuri K, Wang L, Beg MF. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Differential diagnosis of frontotemporal dementia, Alzheimer's disease, and normal aging using a multi-scale multi-type feature generative adversarial deep neural network on structural magnetic resonance images. *Front Neurosci*. 2020; 14: 853.
- Masdeu JC. Neuroimaging of diseases causing dementia. *Neurol Clin*. 2020; 38: 65-94.
- Menéndez Fernández-Miranda P. El problema de la generalización de los algoritmos de aprendizaje profundo para el análisis de imagen médica:

- investigación del utilizando imágenes radiográficas. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo. 2022.
- Mirabian S, Mohammadian F, Ganji Z, Zare H, Hasanpour Kholesi E. The potential role of machine learning and deep learning in differential diagnosis of Alzheimer's disease and FTD using imaging biomarkers: A review. *Neuroradiol J*. 2025; 9:19714009251313511.
- Moawad AW, Fuentes DT, Elbanan MG, Shalaby AS, Guccione J, Kamel S, Jensen CT, Elsayes KM. Artificial Intelligence in Diagnostic Radiology: Where Do We Stand, Challenges, and Opportunities. *J Comput Assist Tomogr*. 2022;46(1):78–90.
- Möller C, Pijnenburg YA, van der Flier WM, Versteeg A, Tijms B, de Munck JC, Hafkemeijer A, Rombouts SA, van der Grond J, van Swieten J, Dopper E, Scheltens P, Barkhof F, Vrenken H, Wink AM. Alzheimer disease and behavioral variant frontotemporal dementia: automatic classification based on cortical atrophy for single-subject diagnosis. *Radiology* 2016; 279: 838-848.
- Muñoz-Ruiz MÁ, Hartikainen P, Koikkalainen J, Wolz R, Julkunen V, Niskanen E, Herukka SK, Kivipelto M, Vanninen R, Rueckert D, Liu Y, Lötjönen J, Soininen H. Structural MRI in frontotemporal dementia: comparisons between hippocampal volumetry, tensor-based morphometry and voxel-based morphometry. *PLoS One* 2012; 7: e52531.
- Nguyen HD, Clément M, Mansencal B, Coupé P. Interpretable differential diagnosis for Alzheimer's disease and Frontotemporal dementia. In: *Medical image computing and computer assisted intervention—MICCAI 2022: 25th international conference, Singapore, 18–22 September 2022, Proceedings, Part I*. Springer, 2022, pp. 55-65.
- Nguyen HD, Clément M, Planche V, Mansencal B, Coupé P. Deep grading for MRI-based differential diagnosis of Alzheimer's disease and Frontotemporal dementia. *Artif Intell Med*. 2023; 144: 102636.
- Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, Greer C, Isaacson RS. Alzheimer's disease. *Semin Neurol*. 2013; 33(4): 313-329.

- Odimayo S, Olisah CC, Mohammed K. Structure focused neurodegeneration convolutional neural network for modelling and classification of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2024;14(1):15270.
- Oraby S, Emran A, El-Saghir B, Mohsen S. Hybrid of DSR-GAN and CNN for Alzheimer disease detection based on MRI images. *Sci Rep.* 2025 Apr 13;15(1):12727.
- Pan SJ, Yang Q. A survey on transfer learning. *IEEE Trans Knowl Data Eng.* 2010;22(10):1345–59.
- Pérez del Barrio A, Menéndez Fernández-Miranda P, Sanz Bellón P, Lloret Iglesias L, Rodríguez González D. Inteligencia artificial en Radiología: introducción a los conceptos más importantes. *Radiología* 2022; 64(3), 228-236.
- Pérez-Millan A, Contador J, Junca-Parella J, Bosch B, Borrell L, Tort-Merino A, Falgàs N, Borrego-Écija S, Bargalló N, Rami L, Balasa M, Lladó A, Sánchez-Valle R, Sala-Llloch R. Classifying Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using machine learning with cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging data. *Hum Brain Mapp* 2023; 44(6): 2234–2244.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001; 58(12): 1985-1992.
- Poonam K, Guha R, Chakrabarti PP. Artificial intelligence methods based hierarchical classification of frontotemporal dementia to improve diagnostic predictability. *arXiv preprint arXiv:210405235.* 2021.
- Raamana PR, Rosen H, Miller B, Weiner MW, Wang L, Beg MF. Three-class differential diagnosis among Alzheimer Disease, Frontotemporal Dementia, and controls. *Front Neurol.* 2014; 5: 71.
- Shamrat FMJ, Karim A, Akter S, Azam S, Ghosh P, Tasnim Z, Hasib K, De Boer F, Ahmed K. AlzheimerNet: An Effective Deep Learning Based Proposition for Alzheimer's Disease Stages Classification From

- Functional Brain Changes in Magnetic Resonance Images. IEEE Access 2023; 11: 16376-16395.
- Shin HC, Roth HR, Gao M, Lü L, Xu Z, Nogues I, Yao J, Mollura DJ, Summers RM. Deep convolutional neural networks for computer-aided detection: CNN architectures, dataset characteristics and transfer learning. IEEE Trans Med Imaging. 2016;35(5):1285-1298.
- Simon A, Deo M, Selvam V, Babu R. An overview of machine learning and its applications. Int J Electr Sci Eng. 2016;1:22-24.
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023;388(1):9–21
- Walter M, Alizadeh S, Jamalabadi H, Lueken U, Dannlowski U, Walter H, Olbrich S, Colic L, Kambeitz J, Koutsouleris N, Hahn T, Dwyer DB. Translational machine learning for psychiatric neuroimaging. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2019; 91: 113-121.
- Wang J, Redmond SJ, Bertoux M, Hodges JR, Hornberger M. A comparison of magnetic resonance imaging and neuropsychological examination in the diagnostic distinction of Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. Front Aging Neurosci 2016; 8: 119.
- Wang ZJ, Turko R, Shaikh O, Park H, Das N, Hohman F, et al. CNN Explainer: Learning Convolutional Neural Networks with Interactive Visualization. IEEE Trans Vis Comput Graph. 2021;27(2):1396–1406.
- Willemink MJ, Koszek WA, Hardell C, Wu J, Fleischmann D, Harvey H, Folio LR, Summers RM, Rubin DL, Lungren MP. Preparing Medical Imaging Data for Machine Learning. Radiology. 2020; 295(1): 4-15.