


Sistema de Diagnóstico del Alzheimer basado en Imágenes de Resonancia Magnética mediante el Algoritmo VGG16



Ucañay Barreto, Werner Shtaniklao; Coral Ygnacio, Marco Antonio

 **Werner Shtaniklao Ucañay Barreto**
ucanaybarretonsm@gmail.com
Universidad Católica Sedes Sapientiae, Perú

 **Marco Antonio Coral Ygnacio**
mcoral@ucss.edu.pe
mcoral@ucss.edu.pe, Perú

Latin-American Journal of Computing
Escuela Politécnica Nacional, Ecuador
ISSN: 1390-9266
ISSN-e: 1390-9134
Periodicidad: Semestral
vol. 11, núm. 1, 2024
lajc@epn.edu.ec

Recepción: 27 Septiembre 2023
Aprobación: 23 Octubre 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/602/6024790007/>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10402361>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Resumen: El diagnóstico temprano del Alzheimer es fundamental para brindar un tratamiento oportuno a los pacientes. En este sentido se ha desarrollado un sistema de diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes de resonancia magnética que utiliza un algoritmo de redes neuronales convolucionales denominado VGG16. Se recopilaron y procesaron imágenes de resonancia magnética de pacientes con y sin Alzheimer. Estas imágenes se utilizaron para entrenar al algoritmo, el cual aprendió a identificar y asociar patrones con la enfermedad. Posteriormente, se realizaron pruebas con un conjunto de imágenes no vistas para evaluar la capacidad de diagnóstico del sistema. Mediante el análisis de las imágenes de resonancia magnética, el algoritmo VGG16 ha demostrado una capacidad superior al 82% para reconocer correctamente dichos signos. Estos resultados validan la efectividad del enfoque basado en inteligencia artificial para el diagnóstico del Alzheimer.

Palabras clave: diagnóstico del Alzheimer, imágenes de resonancia magnética, VGG16, detección temprana.

Abstract: Early diagnosis of Alzheimer's disease is essential to provide timely treatment to patients. In this regard, a system for diagnosing Alzheimer's disease based on magnetic resonance imaging and utilizing a convolutional neural network algorithm called VGG16, has been developed. Magnetic resonance images of patients with and without Alzheimer's disease were collected and processed. These images were used to train the algorithm, which learned to identify and associate patterns with the disease. Subsequently, tests were performed with a set of unseen images to evaluate the diagnostic ability of the system. Through the analysis of magnetic resonance images, the VGG16 algorithm has shown a capacity of over 82% to correctly recognize these signs. These results validate the effectiveness of the artificial intelligence-based approach for diagnosing Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's diagnosis, magnetic resonance imaging, VGG16, early detection.

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos, el incremento de incidencias de la enfermedad de Alzheimer ha generado una creciente necesidad de detección e intervención temprana [1]. Este trastorno neurodegenerativo afecta a la población mundial y se ha convertido en una preocupación debido a su impacto negativo en los individuos, sus familias y la sociedad. A menudo se diagnostica cuando ya ha avanzado significativamente, dificultando el manejo y el tratamiento eficaz [2]. Las limitaciones en los enfoques convencionales de diagnóstico,

caracterizados por su dependencia de la experiencia y las habilidades de los médicos, pueden dar lugar a variaciones en los resultados y a la posibilidad de que se produzcan errores humanos [3]. Además, los diagnósticos convencionales suelen basarse en análisis subjetivos y pueden verse obstaculizados por el acceso limitado a la información sobre el paciente [4]. Estas limitaciones han impulsado la búsqueda de métodos de diagnóstico más eficaces y precisos. Esta necesidad surge del hecho de que los primeros indicios de enfermedades pueden manifestarse de forma sutil y resultar difíciles de detectar con las técnicas tradicionales [5], lo que provoca retrasos en el diagnóstico y restringe las oportunidades de intervención temprana y tratamiento eficaz.

La posibilidad de un diagnóstico temprano permitirá mejorar la creación de planes de tratamiento eficaces. Los profesionales médicos podrían implementar medidas para frenar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes detectando el Alzheimer en sus primeras fases. La detección temprana también podría reducir la carga económica y emocional de las familias, ya que les da más tiempo para reflexionar y hacer planes para el futuro [6].

Con los avances en técnicas que hacen uso del aprendizaje automático (AM) y la inteligencia artificial (IA), se ha potenciado la capacidad de interpretar y analizar resonancias magnéticas y tomografías por emisión de positrones. Estas tecnologías están siendo aplicadas con el fin de encontrar signos iniciales de la enfermedad de Alzheimer, permitiendo la detección temprana y por ende, la posibilidad de una intervención oportuna [7][8]. El uso de estas tecnologías permite el desarrollo de sistemas de diagnóstico que pueden identificar alteraciones menores en la estructura y funciones cerebrales que pueden predecir el comienzo de la enfermedad de Alzheimer, incluso antes de que se manifiesten los indicios clínicos [9]. Sin embargo, la implementación de estas tecnologías avanzadas sigue presentando desafíos significativos, como garantizar su precisión y fiabilidad, así como superar problemas éticos relacionados con la privacidad de los datos y el consentimiento informado [10].

Estos desafíos nos motivan a proponer un sistema de diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes de resonancia magnética (IMR) utilizando un algoritmo de redes neuronales convolucionales (VGG16). VGG16 está conformada por 16 capas (capas convolucionales y capas completamente conectadas) en las que aprende a reconocer patrones a partir de una serie de imágenes aplicando filtros y extrayendo características.

El sistema de diagnóstico no se limita únicamente a mejorar la detección temprana de la enfermedad, sino que también aspira a incrementar la calidad de vida de los pacientes al facilitar una intervención más temprana y eficaz. Además, se espera que el sistema ayude a mitigar la carga económica y emocional de las familias al proporcionar diagnósticos más tempranos y precisos.

El sistema se basa en la interpretación de imágenes de resonancia magnética utilizando el algoritmo VGG16. Las imágenes cerebrales fueron obtenidas de The Open Access Series of Imaging Studies (OASIS), un conjunto de datos de imágenes de resonancia magnética de adultos mayores, incluyendo pacientes con y sin Alzheimer. El conjunto de datos contiene imágenes de resonancia magnética estructural y funcional, así como datos clínicos de los pacientes. Estas imágenes son procesadas por el algoritmo, que las compara con patrones previamente entrenados que representan los signos tempranos de la enfermedad. A partir de este análisis, se genera una métrica que cuantifica la similitud con los patrones de la enfermedad. Los resultados han demostrado una capacidad superior al 82% para identificar correctamente los signos iniciales de Alzheimer, validando la efectividad de del enfoque basado en inteligencia artificial.

La estructura del artículo se compone de la siguiente manera: en la sección II, se proporciona un análisis detallado del estado actual del tema, se plantea el problema y se propone una solución precisa para abordarlo. En la sección III, se exponen los resultados derivados de la propuesta, seguidos de un análisis y descripción de los mismos. Finalmente, se presentan las conclusiones extraídas de la investigación y se formulan recomendaciones para futuros trabajos.

II. ESTADO DEL ARTE

Este apartado tiene como objetivo presentar la teoría relevante para entender la propuesta de solución. Aquí, se presenta un panorama de la investigación y desarrollo que se ha hecho en el campo del diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes (MRI) y las tecnologías utilizadas en este proceso

A. Diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes (MRI)

El diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes (MRI) es un ámbito que ha experimentado un notorio crecimiento en los últimos tiempos [11]. Esto ha dado lugar al desarrollo de distintos sistemas de diagnóstico del Alzheimer, que gracias a las técnicas y métodos aplicados permiten el reconocimiento de patrones en imágenes cerebrales con el objetivo de detectar signos tempranos de la enfermedad. Su aplicación sirve para la identificación temprana y el seguimiento del Alzheimer, siendo de especial relevancia para el tratamiento y cuidado del paciente.

Los sistemas de diagnóstico del Alzheimer basados en imágenes pueden clasificarse según los recursos utilizados, las características analizadas y la arquitectura del sistema. En cuanto a los recursos utilizados, se pueden emplear tomografía por emisión de positrones (PET), imágenes de resonancia magnética (MRI) o la combinación de ambas técnicas. La MRI es útil para visualizar la estructura cerebral [12], mientras que la PET mide la actividad cerebral y detecta la acumulación de proteínas relacionadas con la enfermedad [13]. En cuanto a las características analizadas, los sistemas pueden centrarse en características morfológicas, como el grosor cortical y el volumen de estructuras cerebrales [14], o en características funcionales, como el flujo sanguíneo cerebral y la actividad metabólica [10]. Algunos sistemas combinan ambas características para mejorar la precisión del diagnóstico. Por último, en función de la arquitectura de la red neuronal, se pueden utilizar redes neuronales convolucionales (especialmente útiles para analizar imágenes) [15], redes neuronales recurrentes (que procesan secuencias de datos y son útiles para analizar imágenes de PET) [16] o redes neuronales adversarias generativas (que generan imágenes de alta calidad y proporcionan información adicional sobre la estructura y función del cerebro) [17].

El enfoque de diagnóstico basado en imágenes de resonancia magnética (MRI) y técnicas de aprendizaje profundo para la enfermedad de Alzheimer ofrece beneficios en múltiples niveles. Desde una perspectiva técnica, ofrece una herramienta de diagnóstico no invasiva y precisa que puede detectar la enfermedad en sus primeras etapas, cuando los cambios estructurales en el cerebro son sutiles y difíciles de identificar a simple vista [18][19]. Esto proporciona a los profesionales de salud una herramienta para enfrentar esta enfermedad compleja.

B. Tecnologías asociadas al diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes (MRI)

Los sistemas de diagnóstico del Alzheimer requieren el uso de diversas tecnologías asociadas que permiten el procesamiento y análisis de datos médicos complejos. En consecuencia, resulta esencial examinar la integración de estas tecnologías en los sistemas de diagnóstico del Alzheimer. Un primer punto son las herramientas de procesamiento de imágenes médicas (por ejemplo, Insight Segmentation and Registration Toolkit y Visualization Toolkit) para analizar imágenes y extraer características relevantes [20]. Además, frameworks de aprendizaje profundo como Tensor Flow y PyTorch son esenciales para implementar algoritmos avanzados [10], mientras que bibliotecas de aprendizaje automático como Scikit-learn contribuyen a identificar biomarcadores de la enfermedad [21]. El análisis detallado de áreas cerebrales específicas se logra mediante software especializado, como FreeSurfer, ANTs y BrainSuite [14]. Por último, se hace mención a las bases de datos de imágenes médicas, ejemplificadas por iniciativas como Open Access

Series of Imaging Studies o Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, que contienen información clínica y permite entrenar y validar el sistema de diagnóstico, lo que mejora su confiabilidad y eficacia en la detección temprana del Alzheimer [22]. Además, es crucial contar con una infraestructura tecnológica adecuada, que incluya computadoras de alta capacidad, unidades de almacenamiento rápidas y tarjetas gráficas de alto rendimiento [23] [24].

C. Métodos de Construcción de sistemas de diagnóstico del Alzheimer

El desarrollo de un sistema de diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes (MRI) requiere la comprensión de distintas dimensiones que puede tomar el desarrollo de este sistema, como puede ser la dimensión humana, un punto de vista desde la perspectiva del experto (neurólogo) o en términos del desarrollo del software. Los sistemas de diagnóstico de Alzheimer basados en imágenes son herramientas informáticas especializadas en analizar imágenes médicas para identificar patrones y características asociadas a la enfermedad [25]. Estos sistemas en esencia son software por lo que se construyen mediante diferentes métodos de desarrollo, como los métodos Ágiles [26]. Este enfoque se centra en la flexibilidad, la colaboración y el desarrollo iterativo en función de los comentarios de los usuarios y los requisitos cambiantes. Por otro lado, los sistemas emulan el comportamiento de un neurólogo, quien utiliza evaluaciones visuales, escalas de evaluación y análisis de conectividad para detectar cambios cerebrales relacionados con la enfermedad [27]. Los sistemas de diagnóstico logran emular este comportamiento empleando algoritmos para extraer características relevantes de las imágenes y técnicas de aprendizaje automático para optimizar la precisión del modelo. La implementación puede incluir métodos como el Análisis de componentes principales (PCA), Análisis de textura en regiones de interés, Redes neuronales convolucionales (CNN), Bosques aleatorios (RF), Búsqueda de cuadrícula (Grid Search) y el coeficiente de clustering de Watts-Strogatz [20]. Al relacionar estas dimensiones de manera efectiva, se puede construir un sistema de diagnóstico del Alzheimer que mejore la precisión y la robustez de las predicciones utilizando información y modelos complementarios.

D. Problemas asociados a la implementación de Sistemas de diagnóstico del Alzheimer

La implementación de un sistema de diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes (MRI) también tiene sus desafíos. Estos problemas pueden ser técnicos, metodológicos o éticos.

Se presentan desafíos significativos relacionados con problemas técnicos en la implementación de estas tecnologías avanzadas. Estos problemas incluyen la calidad de las imágenes, ya que estas deben ser lo suficientemente detalladas para permitir un análisis preciso, y deben ser normalizadas para asegurar que las comparaciones entre las imágenes sean válidas [28]. Además, el manejo de grandes volúmenes de datos puede ser un desafío, ya que el análisis de imágenes de MRI requiere un gran almacenamiento y poder de procesamiento [29]. Los problemas metodológicos suelen estar relacionados con la selección y aplicación de los métodos de análisis. La elección de los parámetros adecuados para los algoritmos de aprendizaje automático puede ser un proceso complicado, y los resultados pueden variar significativamente dependiendo de estos parámetros [28]. Además, la validación de los resultados es un paso crucial, y el uso de conjuntos de datos de prueba independientes es esencial para asegurar que los modelos son generalizables y no simplemente sobre ajustados a los datos de entrenamiento [22]. Finalmente, los problemas éticos son una consideración importante en el desarrollo de cualquier sistema médico. En el caso del diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes (MRI), estos problemas pueden incluir cuestiones de privacidad y consentimiento, ya que las imágenes cerebrales son datos sensibles y personales. Además, el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer puede tener implicaciones psicológicas significativas para los pacientes, y debe manejarse de manera cuidadosa y ética [3].

III. EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO DEL ALZHEIMER BASADO EN IMÁGENES

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer plantea importantes retos a la comunidad médica, sobre todo cuando se basa en técnicas de imagen como la resonancia magnética (MRI). Estos problemas se derivan de la variabilidad de las imágenes cerebrales, la presencia de rasgos sutiles o inespecíficos del Alzheimer, la ausencia de indicadores definidos [30] y las desafíos que experimentan los expertos a la hora de interpretar las imágenes [31].

En primer lugar, la variabilidad de las imágenes cerebrales plantea un reto importante en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Los cerebros humanos varían considerablemente de una persona a otra, tanto en términos de estructura física como de función cognitiva [32]. Esta variabilidad natural puede dificultar la distinción entre los cambios normales relacionados con la edad y los cambios patológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer. Además, diversos factores como la edad, el sexo, la educación y la genética pueden influir en la estructura y la función cerebrales [33], complicando aún más la tarea del diagnóstico. Por ejemplo, algunas investigaciones han demostrado que el cerebro de las mujeres tiende a envejecer de forma diferente al de los hombres, lo que puede influir en las características estructurales visibles en una resonancia magnética. Del mismo modo, se ha demostrado que el nivel educativo de una persona influye en la estructura cerebral, sobre todo en las áreas relacionadas con el lenguaje y la cognición [34]. A nivel genético, algunos genes pueden afectar a la estructura y función del cerebro, lo que aumenta aún más la variabilidad observada en las imágenes cerebrales [16]. Esta amplia variabilidad dificulta una definición precisa entre lo que se considera normal y lo que indica la enfermedad de Alzheimer.

Además de la variabilidad de las imágenes cerebrales, la detección de características leves de la enfermedad de Alzheimer en las imágenes dificulta aún más el procedimiento de diagnóstico. La enfermedad de Alzheimer se distingue por la degeneración progresiva del tejido cerebral, sobre todo en el hipocampo y otras zonas del cerebro relacionadas con la memoria [35]. Sin embargo, estos cambios suelen ser sutiles y pueden no ser perceptibles hasta que la enfermedad ha progresado significativamente. Además, esta atrofia no es exclusiva de la enfermedad de Alzheimer; otras formas de demencia pueden presentar patrones similares de atrofia cerebral, por lo que resulta difícil diferenciarlas basándose únicamente en los resultados de las pruebas de imagen. Para añadir mayor complejidad, existen características inespecíficas como las hiperintensidades de la sustancia blanca [36]. Se trata de áreas de mayor intensidad de señal que se observan en las resonancias magnéticas y que pueden encontrarse tanto en cerebros que envejecen normalmente como en los que padecen la enfermedad de Alzheimer. Estas características, aunque indican un posible daño vascular, no son específicas del Alzheimer, lo que aumenta aún más la complejidad del diagnóstico.

Un desafío significativo en el diagnóstico por imagen del Alzheimer radica en la carencia de marcadores claros y definitivos. Aunque la presencia de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares son señales distintivas de la enfermedad de Alzheimer [37], estas alteraciones patológicas no son directamente observables mediante las técnicas convencionales de resonancia magnética. Métodos de imagen avanzados como la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden visualizar las placas amiloides, pero estas técnicas están menos disponibles y exponen a los pacientes a radiaciones ionizantes. Por lo tanto, la resonancia magnética, que no es invasiva, sigue siendo la principal modalidad de imagen para evaluar a los pacientes con sospecha de enfermedad de Alzheimer, a pesar de sus limitaciones.

Por último, la interpretación de las imágenes cerebrales por parte de los expertos médicos representa un desafío significativo. Se requiere un alto grado de experiencia para identificar e interpretar con precisión los cambios sutiles asociados a la enfermedad de Alzheimer. Los sutiles cambios que se producen en el cerebro debido a la enfermedad de Alzheimer no son fáciles de identificar y pueden pasar desapercibidos o malinterpretarse con facilidad [33], lo que conduce a un diagnóstico erróneo. Además, la interpretación puede ser muy subjetiva, y distintos profesionales sanitarios pueden interpretar la misma imagen de formas

diferentes [7] [38], un fenómeno conocido como variabilidad entre evaluadores. Esta incoherencia puede llevar a confusión y a un diagnóstico potencialmente incorrecto.

A pesar de estos retos, el diagnóstico por imagen de la enfermedad de Alzheimer presenta ciertas ventajas sobre los métodos de diagnóstico tradicionales. Los métodos tradicionales suelen basarse en pruebas cognitivas, que pueden verse influidas por diversos factores, como el estado de ánimo del paciente, su educación y sus antecedentes culturales [19]. En cambio, el diagnóstico por imagen proporciona una medida más objetiva de la estructura y el funcionamiento del cerebro. Las imágenes también pueden detectar cambios en el cerebro que se producen antes de la aparición de los síntomas cognitivos [12], lo que potencialmente permite un diagnóstico y una intervención más tempranos. Además, los avances tecnológicos y los algoritmos de aprendizaje automático pueden mejorar la precisión y la eficacia de la interpretación de imágenes [39], mitigando así algunos de los problemas asociados a la interpretación humana.

IV. PROPUESTA DE DIAGNÓSTICO DEL ALZHEIMER BASADO EN IMÁGENES

El Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, especializado en Neurología y Neurocirugía [40], se enfrenta a importantes dificultades en la detección temprana del Alzheimer debido a los exhaustivos requisitos de las evaluaciones de laboratorio y de imagen cerebral. El diagnóstico del deterioro cognitivo leve, que requiere pruebas especializadas de las que actualmente no se dispone en el país, complica aún más el proceso, lo que a menudo conlleva un retraso en la detección.

En respuesta a esta problemática, se propone un sistema de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer que utiliza imágenes de resonancia magnética (MRI) junto con un algoritmo de red neuronal convolucional (CNN). Los datos de entrada incluyen resonancias magnéticas, obtenidas de la base de datos de Oasis-1 [41], que proporcionan información sobre la estructura del cerebro. OASIS-1 es un conjunto de datos de imágenes cerebrales de 416 pacientes de entre 18 a 96 años, incluye imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 además de datos clínicos y cognitivos. El sistema se basará en los métodos utilizados por los neurólogos para identificar un posible desarrollo de la enfermedad, como puede ser una búsqueda de alteraciones específicas, como el agrandamiento de los ventrículos cerebrales, la pérdida de volumen del hipocampo, los cambios en la sustancia blanca y el adelgazamiento de la sustancia gris, lo cual puede ser indicativo de la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Es importante destacar que este sistema se propone como una herramienta complementaria en el diagnóstico médico. Trabajaría en conjunto con los profesionales de la salud, respaldando su experiencia y conocimientos clínicos en la detección y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. La integración de esta herramienta tiene como objetivo reducir los retrasos en la detección y mejorar la precisión diagnóstica en beneficio de los pacientes.

A. Marco Teórico

En esta sección, se explorarán la teoría y conceptos clave relacionados con la arquitectura de una red convolucional, siendo más específico, el algoritmo VGG16.

1) Capas convolucionales

Una capa convolucional es un componente fundamental en las redes neuronales convolucionales. Funciona mediante la aplicación de filtros, llamados 'kernels', que recorren toda la imagen y generan mapas de características, resaltando los detalles importantes para el análisis como se muestra en la Figura 1. Estos filtros permiten detectar patrones locales en las imágenes, tales como bordes, texturas y colores, lo que facilita la

identificación de características útiles para tareas como la clasificación y detección de objetos. Este filtro es una pequeña matriz de pesos. Al mover el filtro por la imagen (de izquierda a derecha, de arriba abajo), la red es capaz de aprender patrones locales, como bordes o texturas. En el modelo VGG16, la arquitectura incluye múltiples capas convolucionales con filtros pequeños (3x3), esto permite al modelo aprender patrones más complejos.

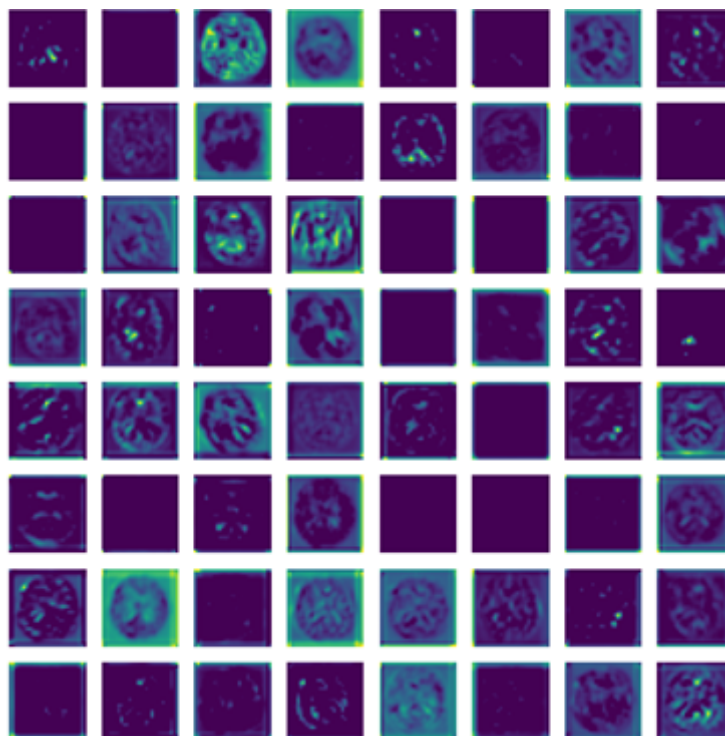


FIG. 1.

Filtros convolucionales aplicados a una imagen para resaltar los bordes horizontales

2) Capas de Pooling

Después de las capas convolucionales, se suelen utilizar capas de agrupamiento para reducir el tamaño espacial (anchura y altura) de la característica convolucionada. Esto sirve para disminuir la potencia de cálculo necesaria para procesar los datos mediante la reducción de la dimensionalidad. Existen varios tipos de operaciones de pooling, pero el más común es el Max pooling. La agrupación máxima selecciona el valor máximo de una región del mapa de características cubierta por el filtro. La capa de pooling en VGG16 utiliza 2x2 Max pooling, lo que significa que mira en una cuadrícula de 2x2 del mapa de características y elige el valor más grande, reduciendo efectivamente el tamaño del mapa de características a la mitad.

La Figura 2 muestra una sección de la imagen de la capa de pooling. La capa de pooling reduce el tamaño de la imagen de entrada, y mantiene la información más relevante. En este caso, la capa de pooling utiliza un tamaño de ventana de 2x2 y un stride de 2. Esto significa que cada región de 2x2 píxeles en la imagen de entrada se reduce a un solo píxel en la imagen de pooling.

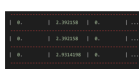


FIG. 2.

Resultado de la capa pooling aplicado a 3 píxeles

La forma de la matriz permite comprender la configuración espacial de los resultados de la agrupación: la primera dimensión indica el tamaño del lote (uno, para una sola imagen procesada), y las dimensiones siguientes representan la altura, la anchura y la profundidad (número de canales) del resultado de la agrupación. Estas dimensiones ayudan a comprender la estructura y la representación de las características extraídas. Cada valor en la imagen de pooling representa el valor máximo de la región de 2x2 píxeles correspondiente en la imagen de entrada. Por ejemplo, el valor 2.392158 en la fila 1, columna 1 de la imagen de pooling representa el valor máximo de la región de 2x2 píxeles correspondiente en la imagen de entrada.

Los valores cercanos a cero en la matriz sugieren que se seleccionaron características insignificantes durante la agrupación, ya sea debido a la selección de valores mínimos o a la falta de características significativas en esa zona. Por otro lado, los valores distintos de cero expresan la existencia de rasgos notables en esa región, lo que representa datos cruciales recuperados y condensados por la capa de agrupación.

B. Desarrollo del Sistema de diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes

Para el sistema propuesto, se empleará el modelo VGG16, un modelo de aprendizaje profundo preentrenado, usado para tareas de clasificación de imágenes gracias a su capacidad para identificar patrones en conjuntos de datos complejos, como los derivados de imágenes de resonancia magnética. Al adaptar el modelo VGG16 a nuestros requisitos específicos, el sistema está diseñado para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer mediante el examen de patrones en las imágenes de resonancia magnética de los pacientes.

Este modelo (Figura 3) se caracteriza por su profundidad y relativa sencillez. Compuesto por 16 capas, incluye capas convolucionales, capas de agrupación y capas totalmente conectadas. Cada capa convolucional está repleta de múltiples filtros diseñados para extraer diversas características de las imágenes a distintos niveles de abstracción. Las capas de agrupación sirven para reducir la dimensionalidad de las características obtenidas, reteniendo sólo las más significativas.

A continuación, las capas totalmente conectadas se encargan de la clasificación final de las imágenes, segregándolas en distintas categorías. Esta arquitectura resalta la capacidad del modelo VGG16 para proporcionar interpretaciones detalladas y matizadas de las imágenes, lo que lo hace adecuado para los objetivos de nuestro sistema.

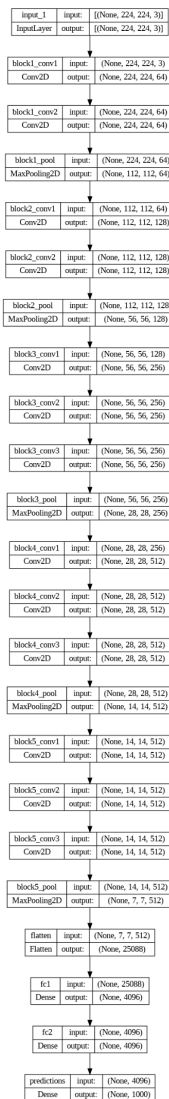


FIG.3.
Modelo de VGG16

El primer paso consiste en entrenar el modelo utilizando la base de datos Oasis-1 [41], la cual es una base de datos ampliamente utilizada en la investigación del Alzheimer. Oasis-1 contiene imágenes de resonancia magnética (RM) de cerebros de individuos sanos y con diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer.

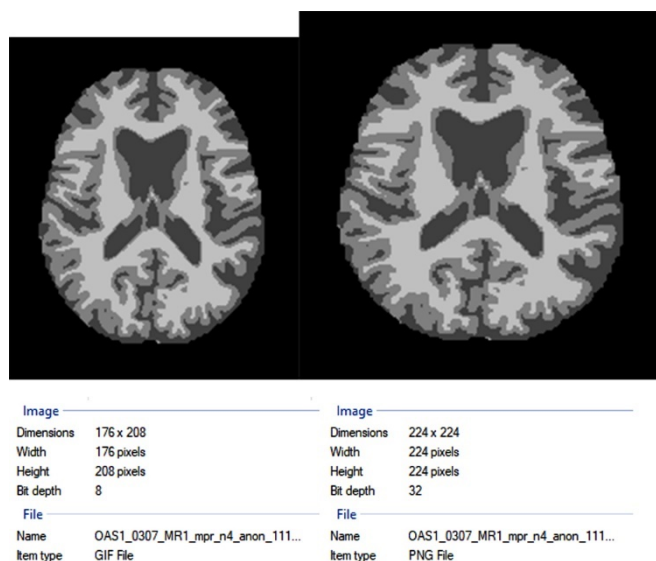


FIG. 4.
Imagen original (izq.) y resultado de la normalización (der.)

Las imágenes de resonancia magnética (RM) de esta base de datos se preprocesan para adaptarlas a los requisitos de la arquitectura VGG16. Como se muestra en la Figura 4, estos requisitos implican redimensionar las imágenes a dimensiones de 224x224 píxeles. En la Ecuación (1), se aplica la normalización de las imágenes, la cual utilizó la normalización del valor del píxel, un tipo de normalización lineal:

$$PxN = \frac{PV - PMin}{PMax - PMin} \tag{1}$$

Donde:

PxN = Pixel Normalizado

PV = Valor del Pixel

PMax = Valor Máximo del Pixel

PMin = Valor Mínimo del Pixel

Este algoritmo normaliza los valores de los píxeles en el rango de 0 a 1, lo que hace que las imágenes sean más comparables entre sí. Luego se realiza la preparación de los datos en el formato adecuado para el entrenamiento, como es el formato de extensión PNG.

Finalmente, las imágenes son divididas en cuatro categorías (sin Alzheimer, leve, moderado y severo) para su entrenamiento y validación. De la base de datos Oasis-1 Se seleccionaron 400 pacientes, que se dividieron en un conjunto de entrenamiento de 296 pacientes y un conjunto de validación de 104 pacientes, lo que resulta en un modelo preentrenado capaz de clasificar las imágenes de acuerdo con las clases establecidas y los pesos asignados.

C. Aplicación

Esta subsección se adentra en el proceso de entrenamiento y procesamiento de las imágenes. Además, se detalla el resultado del entrenamiento y el proceso que sigue las imágenes a través de la red.

1) Entrenamiento

En el entrenamiento, la red neuronal aprende a reconocer patrones y características específicas en las imágenes cerebrales que pueden indicar la presencia de la enfermedad de Alzheimer. Se utilizaron un total de 1,305 imágenes para el conjunto de entrenamiento y 458 imágenes para el conjunto de validación. Estas imágenes representan una variedad de casos de pacientes con y sin Alzheimer, lo que proporciona una muestra diversa y representativa para entrenar y evaluar el modelo.

El conjunto de entrenamiento de 1,305 imágenes se utilizó para ajustar los pesos y los parámetros de la red neuronal, permitiendo que el modelo aprenda a reconocer las características distintivas asociadas con el Alzheimer en las imágenes de MRI. Por otro lado, el conjunto de validación de 458 imágenes se utilizó para evaluar el rendimiento del modelo durante el entrenamiento y evitar el sobreajuste. Esta separación de los conjuntos de entrenamiento y validación ayuda a medir la capacidad del modelo para generalizar y realizar predicciones precisas en datos no vistos previamente.

Durante el proceso de entrenamiento, se obtuvo una precisión del modelo superior al 82%, lo que indica una gran capacidad de clasificación y reconocimiento de las características distintivas asociadas con el Alzheimer en las imágenes de MRI. Esta destacada precisión se evidencia en la Figura 5 "Precisión del Modelo", donde se puede apreciar el progreso del modelo a medida que se entrenaba.

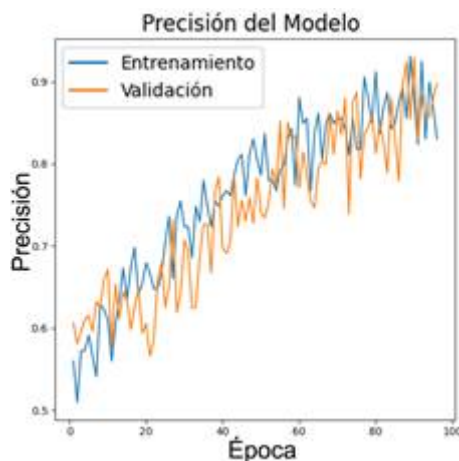


FIG. 5.

Gráfica de Precisión del Modelo

Por otro lado, la pérdida del modelo, que se refiere a la discrepancia entre las predicciones del modelo y los valores reales durante el entrenamiento, se ha mantenido en un nivel muy bajo, alrededor del 0.5%. Esta baja pérdida indica que el modelo ha aprendido de manera efectiva a generalizar y ajustarse a los datos de entrenamiento, lo que a su vez contribuye a su alta precisión. Figura 6 "Pérdida del Modelo" muestra una tendencia decreciente a medida que avanza el entrenamiento, lo que demuestra la mejora constante y la capacidad del modelo para reducir los errores en sus predicciones.

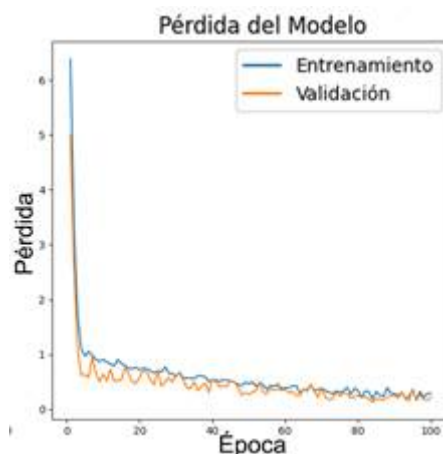


FIG. 6.
Gráfica de Pérdida del Modelo

Las Figuras 5 y 6 ayudan a evaluar el rendimiento y el progreso del entrenamiento de la red VGG16 en el sistema de diagnóstico del Alzheimer, ya que permiten visualizar claramente cómo evolucionaron la precisión y la pérdida del modelo a lo largo del entrenamiento y cómo se alcanzaron los niveles de precisión y la baja pérdida mencionados anteriormente. Por otro lado, la figura 6 presenta una representación visual de los patrones observados en imágenes de resonancia magnética en diferentes categorías de Alzheimer: Sin Alzheimer, leve, medio y moderado. Se ha utilizado un enfoque basado en el análisis de agrandamiento de los cuencos cerebrales y adelgazamiento de la materia blanca para identificar las características distintivas asociadas con cada categoría.

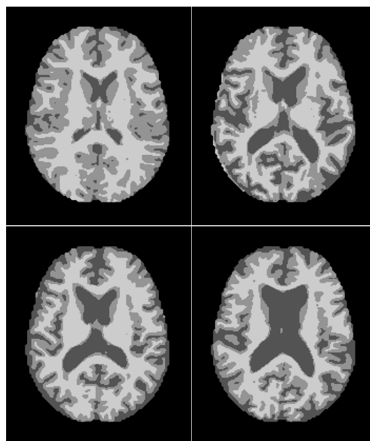


FIG. 7.
Patrón de agrandamiento de los cuencos cerebrales y adelgazamiento de la materia blanca en diferentes categorías de Alzheimer

La Figura 7., obtenida de la base de datos Oasis, ilustra cómo estos patrones cambian a medida que el Alzheimer progresa, lo que proporciona una comprensión más clara de las alteraciones estructurales en el cerebro relacionadas con esta enfermedad neurodegenerativa.

Una vez entrenada la red, se realiza el procesamiento de las imágenes para obtener su diagnóstico basándose en los patrones antes mencionados. Para ello, en primer lugar, se importan las bibliotecas necesarias para ejecutar el programa. Estas librerías incluyen numpy para operaciones numéricas, nibabel para leer imágenes NIfTI, tensorflow para construir y entrenar el modelo de red neuronal, OpenCV para procesamiento de imágenes, e imutils para funciones adicionales de procesamiento de imágenes.

Luego se definen las constantes como la ruta a los pesos del modelo preentrenado y las dimensiones de las imágenes, así como la ruta de la imagen para realizar la predicción del modelo.

A continuación, se realiza la carga del diccionario de clases y preprocesamiento de la imagen para el modelo. El diccionario de clases asigna los índices de las clases a sus nombres. A continuación, se carga la imagen previamente guardada, la normaliza y añade una dimensión adicional para que coincida con la forma de entrada del modelo.

El modelo se construye utilizando la arquitectura VGG16, elimina las capas superiores y añade capas personalizadas. Se cargan los pesos del modelo preentrenado y se realiza la predicción.

La predicción se postprocesa seleccionando la clase con mayor probabilidad. A continuación, el nombre de la clase predicha y su correspondiente probabilidad se escriben en la imagen original, que se guarda en un directorio correspondiente a la clase predicha.

```

Console output:
Predicting
C:\xampp\htdocs\Prototipo\src\static\imagenes\OAS1_0001_MR1_mpr
_n4_anon_111_t88_masked_gfc_fseg.nii
{'mild_dementia': 0, 'moderate_dementia': 1,
'no_dementia': 2, 'slight_dementia': 3}
1/1 [=====] - ETA: 0s
1/1 [=====] - 0s 40ms/step
[0]
mild_dementia - [[0.8038744  0.00100118  0.30867776
0.13876037]]

```

FIG. 8.

Salida después de procesar la imagen

En la Figura 8, las cifras entre corchetes simbolizan las probabilidades vinculadas a las predicciones del modelo, con cuatro categorías en este caso: Sin Alzheimer, Alzheimer leve, moderado y moderado/intermedio. Cada número denota la probabilidad de que la imagen analizada pertenezca a cada categoría. Por ejemplo, en la predicción "demencia_leve - [[0,803 0,001 0,308 0,138]]", los valores [0,803 0,001 0,308 0,138] sugieren que la imagen tiene alrededor de un 80% de probabilidades de pertenecer a la categoría "Alzheimer moderado", un 0,1% de probabilidades de "Alzheimer moderado/intermedio", un 30% de probabilidades de "No Alzheimer" y un 13% de probabilidades de "Alzheimer leve".

2) Mapas de Calor

Con el objetivo de identificar características importantes para el diagnóstico del Alzheimer, se obtienen mapas de calor para las imágenes de resonancia magnética del cerebro (MRI). Se comienza con imágenes preprocesadas y ya cargadas en el modelo. El proceso se enfoca en la generación de mapas de calor que destacan las áreas de interés en la imagen. Una vez que la imagen preprocesada se encuentra en el modelo VGG16, el objetivo es extraer información relevante de la última capa convolucional. La Figura 9, muestra el resultado de la última capa convolucional (altamente especializada), que contiene características de alto nivel que el modelo ha aprendido a reconocer.

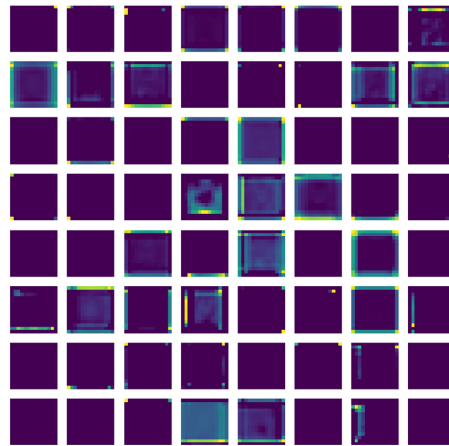


FIG. 9.

Última capa convolucional del algoritmo VGG16. La imagen muestra un mapa de características de 512 canales, cada uno de los cuales representa una característica diferente en la imagen.

Una vez obtenida la capa, se multiplica la salida de esta capa por sus respectivos pesos. Los pesos representan la importancia de cada característica aprendida por la red. Luego, se suman estos resultados a lo largo de la capa para obtener un mapa de características ponderado.

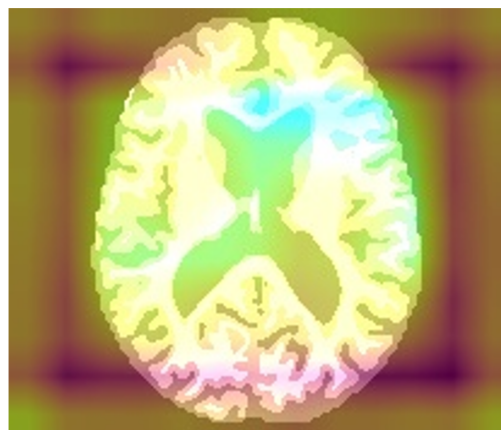


FIG. 10.

Mapa de calor obtenido

En la Figura 10, se observa el mapa de calor resultante. Se ha asignado un tono celeste a las áreas en las que se ha centrado más la atención del modelo. Esta coloración indica la ubicación de posibles cambios en la materia blanca del cerebro, que están relacionados con la enfermedad de Alzheimer. Las áreas resaltadas en rojo y amarillo representan niveles crecientes de intensidad o importancia en relación con los cambios estructurales detectados. Estos colores resaltan las regiones que podrían ser de mayor relevancia para la detección y comprensión de las alteraciones en la estructura cerebral asociadas con el Alzheimer.

V. RESULTADOS

Se aplicó el modelo a dos casos: (i) un paciente sano; y (ii) otro paciente con Alzheimer en estado leve. En cada experimento, se utilizaron todos los patrones aprendidos por la red neuronal. Sin embargo, en el primer experimento, se le dio un mayor peso al patrón de cambios en la materia blanca, mientras que, en el segundo

experimento, se le dio un mayor peso al patrón de cambios en los cuencos cerebrales. Se utilizó un conjunto de datos de imágenes no vistas previamente para la experimentación.

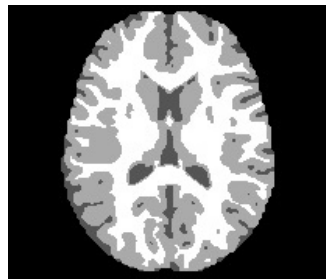


FIG. 11.
Resonancia magnética cerebral de un paciente sano

```

Console output: Análisis de imagen MRI
-----
Fecha y Hora: 2023-06-14 02:01 PM
Imagen Procesada:
C:\Users\Asus\Desktop\imagenes_prueba\FSL_SEG\OAS1_0006_MR1_mpr_n4_anon_111_t88_masked_gfc_fseg.nii
Carga de imagen MRI completa.
Procesando imagen...
Extracción de características utilizando el modelo VGG16...

1/1 [=====] - ETA: 0s
1/1 [=====] - 0s 287ms/step
Progreso: 50% completado

1/1 [=====] - ETA: 0s
1/1 [=====] - 0s 51ms/step
Progreso: 100% completado
Resultados: Sin Alzheimer
-----
Biomarcadores Asociados:

No se hallaron biomarcadores
    
```

FIG. 12.
Resultado del procesamiento y predicción del algoritmo en un paciente sano

Para el experimento (i) se utilizó la Figura 11 como imagen de entrada, la cual reveló resultados negativos para la presencia de Alzheimer (Figura 12). En este caso, no se encontraron biomarcadores característicos de la enfermedad en dicha imagen. Para visualizar y resaltar posibles cambios en la materia blanca del cerebro, se utilizó un mapa de calor. En este mapa, se enfocó especialmente en las zonas donde se podrían encontrar cambios estructurales relevantes. La imagen de prueba de entrada utilizada en el experimento proporciona una representación visual del estado de la muestra analizada. Esta imagen, obtenida a partir de resonancia magnética (MRI), fue seleccionada para evaluar la presencia o ausencia de características específicas asociadas con la condición bajo estudio.

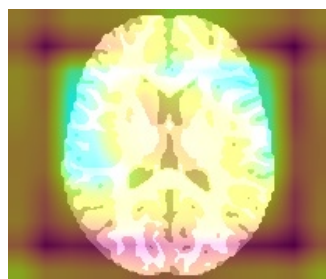


FIG. 13.
Mapa de Calor resultante del experimento (i)

La figura 13 muestra el mapa de calor de la imagen procesada. Se asignó un color celeste a las áreas en las que se realizó un mayor enfoque, lo que indica la ubicación de posibles cambios de la materia blanca asociados con

el Alzheimer. Por otro lado, las áreas resaltadas en rojo y amarillo representan niveles crecientes de intensidad o importancia en relación con los cambios estructurales detectados. Estos colores resaltan las regiones que podrían ser de mayor relevancia para la detección y comprensión de las alteraciones en la estructura cerebral asociadas con el Alzheimer.

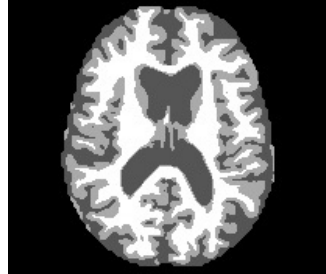


FIG. 14

Resonancia magnética cerebral de un paciente con Alzheimer en estado Leve

```

Console output: Análisis de imagen MRI
-----
Fecha y Hora: 2023-06-14 02:06 PM
Imagen Procesada:
C:\Users\Asus\Desktop\imagenes_prueba\FSL_SEG\OAS1_0010_MR1_mpr_n4_anon_111_t88_masked_gfc_fseg.nii
Carga de imagen MRI completa.
Procesando imagen...
Extracción de características utilizando el modelo VGG16...

1/1 [=====] - ETA: 0s
1/1 [=====] - 0s 194ms/step
Progreso: 50% completado

1/1 [=====] - ETA: 0s
1/1 [=====] - 0s 42ms/step
Progreso: 100% completado
Resultados: Alzheimer Leve
-----
Biomarcadores Asociados:
-Aumento de la presencia de lesiones cerebrales focales.
-Disminución del tamaño del cerebro en general.
-Aumento del grosor de la corteza cerebral en regiones específicas.
  
```

FIG. 15

Resultado del procesamiento y predicción del algoritmo en un paciente con Alzheimer en estado Leve

Para el experimento (ii) se utilizó la Figura 14 como imagen de entrada la cual arrojó resultados positivos para la presencia de Alzheimer en una etapa leve (Figura 15). El algoritmo empleado se enfocó especialmente en el análisis de los cuencos cerebrales, ya que se ha demostrado que estas estructuras pueden verse afectadas en etapas tempranas de la enfermedad. Se utilizó una imagen representativa del objeto de estudio para llevar a cabo el análisis y las pruebas. La imagen seleccionada fue sometida a diferentes técnicas de procesamiento y análisis para extraer información significativa y revelar patrones o propiedades relevantes. El uso de esta imagen en el experimento proporcionó una base para realizar mediciones, comparaciones y conclusiones objetivas, contribuyendo así al avance de la investigación.

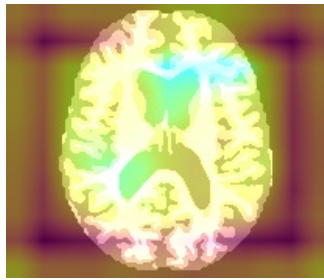


FIG. 16
Mapa de Calor resultante del experimento (ii)

Para visualizar y resaltar los posibles cambios en la materia blanca del cerebro, se generó un mapa de calor con características similares al experimento anterior (Figura 16). En este mapa, se asignó un color celeste a las regiones donde se concentró el análisis y la atención del algoritmo, lo que indica la importancia de los cuencos cerebrales en la detección del Alzheimer leve. Además, se utilizaron los colores rojo y amarillo para resaltar áreas con niveles crecientes de intensidad o importancia en relación con los cambios estructurales detectados. Estas regiones resaltadas podrían ser indicativas de alteraciones específicas en la materia blanca asociadas con el Alzheimer en su etapa leve.

El uso del mapa de calor para la identificación de los cuencos cerebrales y la disminución de la materia blanca como enfoque principal en este experimento proporciona información relevante sobre las características distintivas de la enfermedad en su fase temprana. Estos hallazgos contribuyen a una mejor comprensión de los cambios estructurales asociados con el Alzheimer leve y pueden ser de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad en etapas iniciales.

De los resultados anteriores, en la Figura 12 se puede observar que la clasificación obtenida para el experimento (i) fue de "Sin Alzheimer". Esta clasificación indica que, según los datos proporcionados por las imágenes de resonancia magnética (MRI), no se encontraron biomarcadores característicos del Alzheimer. Por lo tanto, se concluye que el sujeto no presenta signos de la enfermedad. En contraste, en el experimento (ii), la Figura 15 detalla los resultados, los cuales revelaron una clasificación de "Alzheimer Leve". Esto indica que, según los datos obtenidos de las imágenes de resonancia magnética (MRI), se encontraron indicios tempranos de la enfermedad de Alzheimer en el sujeto evaluado.

En ambos experimentos, se destaca que los resultados proporcionados por el sistema de diagnóstico del Alzheimer basado en imágenes pueden ser considerados como una herramienta complementaria para la toma de decisiones médicas. Sin embargo, en aplicaciones reales, es importante tener en cuenta que los resultados de los experimentos (i) y (ii) deben considerarse con cautela y no deben ser tomados como un diagnóstico concluyente.

De forma general, el sistema de diagnóstico basado en imágenes que se propone, demuestra ser una potencial herramienta útil para la identificación y clasificación de diferentes etapas del Alzheimer. No obstante, los resultados que arroja el sistema propuesto deben ser interpretados y validados por un médico especialista los cuales, luego de exámenes adicionales, posiblemente ayuden al diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer en sus diferentes etapas.

A. Comparación con Trabajos Relacionados

Para evaluar el rendimiento de nuestro método, lo comparamos con otros métodos existentes para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA). La comparación se realizó utilizando diferentes conjuntos de datos, clases y tamaños de muestra, características, algoritmos y si tiene una clasificación binaria, múltiple o mixta.

TABLA 1.
Comparación con métodos existentes para clasificación binaria y Múltiple

N°	Autor	Base de Datos	Año	Binaria	Múltiple	% Precisión
1	[42]	ADNI	2023	Si	Si	77
2	[43]	ADNI	2022	Si	No	85.12
3	[44]	OASIS	2023	Si	No	95.48
4	[45]	ADNI	2023	Si	No	89
5	[46]	ADReSS	2021	Si	Si	84-90
6	[32]	ADNI	2021	Si	Si	80.9
7	[47]	ADNI	2021	Si	Si	81.73
8	[48]	OASIS	2021	Si	No	80
9	[49]	OASIS	2021	No	Si	72.8
10	[50]	OASIS	2022	No	Si	74.9
11	Propuesta	OASIS	2023	Si	Si	+82

La Tabla 1 presenta una comparativa de diversos estudios y las bases de datos empleadas, con el método propuesto ubicándose en un punto intermedio en términos de desempeño. Cuando se trata de la clasificación binaria (determinando si alguien presenta o no la enfermedad), el método propuesto se encuentra en línea con la media de los métodos existentes. Sin embargo, en el caso de la clasificación múltiple, donde se deben identificar distintas categorías relacionadas con la enfermedad, el método propuesto supera el rendimiento promedio. Cabe destacar que los estudios evaluados se basaban en una clasificación en cuatro categorías, al igual que el enfoque de este trabajo.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A lo largo de este estudio, se demostró que el algoritmo de aprendizaje profundo VGG16, combinado con el análisis de imágenes de resonancia magnética, es un enfoque prometedor para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. Se crearon módulos para el preprocesamiento de datos, entrenamiento y prueba del modelo, así como para la interfaz de usuario, asegurando la usabilidad del sistema. La metodología propuesta permitió alcanzar una precisión notable en la identificación de patrones de cambio estructural en el cerebro relacionados con esta enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, es importante destacar que, aunque la clasificación de una imagen de resonancia magnética es un componente crucial del diagnóstico, no es suficiente por sí sola. Los resultados de los experimentos han demostrado que el sistema es capaz de identificar y clasificar diferentes etapas de Alzheimer con una precisión razonable. Sin embargo, el diagnóstico final siempre debe ser realizado por profesionales médicos calificados, tomando en cuenta múltiples factores clínicos y pruebas adicionales.

En cuanto a los datos, a pesar de tener un conjunto de datos considerable de imágenes de resonancia magnética, la precisión del modelo podría haber sido mayor con un conjunto de datos más extenso y diverso. El desempeño del modelo depende en gran medida de la cantidad y la calidad de los datos de entrenamiento. El entrenamiento del modelo de aprendizaje profundo y la implementación del sistema requirieron una capacidad de hardware significativa. No obstante, la infraestructura de hardware existente y las técnicas de optimización permitieron llevar a cabo el proyecto de manera eficiente.

A pesar de los resultados positivos obtenidos, se sugiere continuar con la investigación y el desarrollo en esta área para mejorar aún más la precisión y la eficacia de estas técnicas. Podría ser valioso explorar la integración de otros algoritmos de aprendizaje profundo o incluso enfoques híbridos, así como, el uso de librerías adicionales y actualizaciones que podrían mejorar la eficiencia del sistema.

Además, se recomienda implementar un proceso de validación más extenso que incluya una variedad más amplia de conjuntos de datos, es decir, recopilar más imágenes de resonancia magnética, preferiblemente de diversas etapas de la enfermedad y de diferentes poblaciones y grupos de edad. Asimismo, se sugiere que este sistema se utilice en conjunto con otras pruebas clínicas y de laboratorio. Todo esto para garantizar que el sistema pueda manejar una diversidad más amplia de casos.

Finalmente, para proyectos futuros de mayor escala, puede ser beneficioso invertir en hardware más potente o explorar soluciones en la nube para manejar el entrenamiento y la implementación de modelos de aprendizaje profundo. Es importante destacar que, aunque estas técnicas presentan un gran potencial, su uso debe complementar, y no reemplazar, las evaluaciones clínicas tradicionales llevadas a cabo por profesionales de la salud.

REFERENCIAS

- [1] S. O. Danso, Z. Zeng, G. Muniz-Terrera, and C. W. Ritchie, “Developing an Explainable Machine Learning-Based Personalised Dementia Risk Prediction Model: A Transfer Learning Approach With Ensemble Learning Algorithms,” *Front. Big Data*, vol. 4, no. May, pp. 1–14, 2021, doi: 10.3389/fdata.2021.613047.
- [2] G. Mukhtar and S. Farhan, “Convolutional neural network based prediction of conversion from mild cognitive impairment to alzheimer’s disease: A technique using hippocampus extracted from MRI,” *Adv. Electr. Comput. Eng.*, vol. 20, no. 2, pp. 113–122, 2020, doi: 10.4316/AECE.2020.02013.
- [3] A. Gopalsamy, B. Radha, and K. Haridas, “Prediction of neurodegenerative disease using brain image analysis with multilinear principal component analysis and quadratic discriminant analysis,” *Int. J. Adv. Technol. Eng. Explor.*, vol. 9, no. 90, pp. 604–622, 2022, doi: 10.19101/IJATEE.2021.875325.
- [4] M. Odusami, R. Maskeliūnas, R. Damaševičius, and S. Misra, “Explainable Deep-Learning-Based Diagnosis of Alzheimer’s Disease Using Multimodal Input Fusion of PET and MRI Images,” *J. Med. Biol. Eng.*, vol. 43, no. 3, pp. 291–302, 2023, doi: 10.1007/s40846-023-00801-3.
- [5] T. O. Frizzell et al., “Artificial intelligence in brain MRI analysis of Alzheimer’s disease over the past 12 years: A systematic review,” *Ageing Res. Rev.*, vol. 77, no. March 2021, p. 101614, 2022, doi: 10.1016/j.arr.2022.101614.
- [6] C. Kavitha, V. Mani, S. R. Srividhya, O. I. Khalaf, and C. A. Tavera Romero, “Early-Stage Alzheimer’s Disease Prediction Using Machine Learning Models,” *Front. Public Heal.*, vol. 10, no. March, pp. 1–13, 2022, doi: 10.3389/fpubh.2022.853294.
- [7] M. EL-Geneedy, H. E. D. Moustafa, F. Khalifa, H. Khater, and E. Abdelhalim, “An MRI-based deep learning approach for accurate detection of Alzheimer’s disease,” *Alexandria Eng. J.*, vol. 63, pp. 211–221, 2023, doi: 10.1016/j.aej.2022.07.062.
- [8] D. Agarwal, M. A. Berbis, T. Martín-Noguerol, A. Luna, S. C. P. Garcia, and I. de la Torre-Díez, “End-to-End Deep Learning Architectures Using 3D Neuroimaging Biomarkers for Early Alzheimer’s Diagnosis,” *Mathematics*, vol. 10, no. 15, pp. 1–28, 2022, doi: 10.3390/math10152575.
- [9] M. Ansart et al., “Predicting the progression of mild cognitive impairment using machine learning: A systematic, quantitative and critical review,” *Med. Image Anal.*, vol. 67, p. 101848, 2021, doi: 10.1016/j.media.2020.101848.
- [10] X. Song et al., “Graph convolution network with similarity awareness and adaptive calibration for disease-induced deterioration prediction,” *Med. Image Anal.*, vol. 69, p. 101947, 2021, doi: 10.1016/j.media.2020.101947.
- [11] R. Jain, N. Jain, A. Aggarwal, and D. J. Hemanth, “Convolutional neural network based Alzheimer’s disease classification from magnetic resonance brain images,” *Cogn. Syst. Res.*, vol. 57, pp. 147–159, 2019, doi: 10.1016/j.cogsys.2018.12.015.
- [12] M. Sudharsan and G. Thailambal, “Alzheimer’s disease prediction using machine learning techniques and principal component analysis (PCA),” *Mater. Today Proc.*, no. xxxx, 2021, doi: 10.1016/j.matpr.2021.03.061.

- [13] T. Zhou, K. H. Thung, M. Liu, F. Shi, C. Zhang, and D. Shen, "Multi-modal latent space inducing ensemble SVM classifier for early dementia diagnosis with neuroimaging data," *Med. Image Anal.*, vol. 60, 2020, doi: 10.1016/j.media.2019.101630.
- [14] Z. Pei *et al.*, "Alzheimer's disease diagnosis based on long-range dependency mechanism using convolutional neural network," *Multimed. Tools Appl.*, vol. 81, no. 25, pp. 36053–36068, 2022, doi: 10.1007/s11042-021-11279-z.
- [15] M. Subramoniam, T. R. Aparna, P. R. Anurenjan, and K. G. Sreeni, "Deep Learning-Based Prediction of Alzheimer's Disease from Magnetic Resonance Images," pp. 145–151, 2022, doi: 10.1007/978-981-16-7771-7_12.
- [16] N. Mahendran and D. R. V. P.M, "A deep learning framework with an embedded-based feature selection approach for the early detection of the Alzheimer's disease," *Comput. Biol. Med.*, vol. 141, no. September 2021, p. 105056, 2022, doi: 10.1016/j.combiomed.2021.105056.
- [17] G. Castellazzi *et al.*, "A Machine Learning Approach for the Differential Diagnosis of Alzheimer and Vascular Dementia Fed by MRI Selected Features," *Front. Neuroinform.*, vol. 14, no. June, pp. 1–13, 2020, doi: 10.3389/fninf.2020.00025.
- [18] S. B. Çelebi and B. G. Emiroğlu, "A Novel Deep Dense Block-Based Model for Detecting Alzheimer's Disease," *Appl. Sci.*, vol. 13, no. 15, 2023, doi: 10.3390/app13158686.
- [19] C. Y. Cheung *et al.*, "A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study," *Lancet Digit. Heal.*, vol. 4, no. 11, pp. e806–e815, 2022, doi: 10.1016/S2589-7500(22)00169-8.
- [20] E. Lella, A. Paziienza, D. Lofù, R. Anglani, and F. Vitulano, "An ensemble learning approach based on diffusion tensor imaging measures for Alzheimer's disease classification," *Electron.*, vol. 10, no. 3, pp. 1–16, 2021, doi: 10.3390/electronics10030249.
- [21] A. El-Gawady, M. A. Makhoulf, B. S. Tawfik, and H. Nassar, "Machine Learning Framework for the Prediction of Alzheimer's Disease Using Gene Expression Data Based on Efficient Gene Selection," *Symmetry (Basel)*, vol. 14, no. 3, 2022, doi: 10.3390/sym14030491.
- [22] J. Zhang *et al.*, "Predicting future cognitive decline with hyperbolic stochastic coding," *Med. Image Anal.*, vol. 70, p. 102009, 2021, doi: 10.1016/j.media.2021.102009.
- [23] F. Al-khuzai, "PREDICTION OF ALZHEIMER ' S DISEASE FROM 2-D ANATOMICAL MAGNETIC Institute of Graduate Studies Electrical and Computer Engineering PREDICTION OF ALZHEIMER ' S DISEASE FROM 2-D ANATOMICAL MAGNETIC RESONANCE IMAGES USING DEEP LEARNING Fanar Emad Khazaal AL-," no. November, 2022, doi: 10.13140/RG.2.2.13245.95205.
- [24] A. Alsaedi, "On Prediction of Early Signs of Alzheimer's—A Machine Learning Framework," *ProQuest Diss. Theses*, p. 101, 2021, [Online]. Available: https://www.proquest.com/dissertations-theses/on-prediction-early-signs-alzheimer-s-machine/doi-cvview/2599058272/se-2?accountid=28534%0Ahttps://i-share-rsh.primo.exlibrisgroup.com/openurl/01CARLI_RSH/01CARLI_RSH:CARLI_RSH?url_ver=Z39.88-2004&crft_val_fmt=inf
- [25] H. Li, M. Habes, D. A. Wolk, and Y. Fan, "A deep learning model for early prediction of Alzheimer's disease dementia based on hippocampal magnetic resonance imaging data," *Alzheimer's Dement.*, vol. 15, no. 8, pp. 1059–1070, 2019, doi: 10.1016/j.jalz.2019.02.007.
- [26] C. Navarro, "Revisión de metodologías ágiles para el desarrollo de software.," *Prospectiva*, vol. 11, no. 2, pp. 30–39, 2013, [Online]. Available: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=496250736004%0ACómo>
- [27] G. Rojas C., D. L. de Guevara, R. Jaimovich F., E. Brunetti, E. Faure L., and M. Gálvez M., "NEUROIMÁGENES EN DEMENCIAS," *Rev. Médica Clínica Las Condes*, vol. 27, no. 3, pp. 338–356, 2016, doi: 10.1016/j.rmcl.2016.06.008.
- [28] C. Wang *et al.*, "A high-generalizability machine learning framework for predicting the progression of Alzheimer's disease using limited data," *npj Digit. Med.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–10, 2022, doi: 10.1038/s41746-022-00577-x.

- [29] S. Wu *et al.*, “Application of artificial intelligence in clinical diagnosis and treatment: an overview of systematic reviews,” *Intell. Med.*, vol. 2, no. 2, pp. 88–96, 2022, doi: 10.1016/j.imed.2021.12.001.
- [30] T. Habuza, N. Zaki, E. A. Mohamed, and Y. Statsenko, “Deviation from Model of Normal Aging in Alzheimer’s Disease: Application of Deep Learning to Structural MRI Data and Cognitive Tests,” *IEEE Access*, vol. 10, pp. 53234–53249, 2022, doi: 10.1109/ACCESS.2022.3174601.
- [31] M. Liu, “Joint Classification and Regression via Deep Multi-Task Multi-Channel Learning for Alzheimer’s Disease Diagnosis,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 1, pp. 139–148, 2019, doi: 10.1109/TBME.2018.2869989.Joint.
- [32] J. E. Arco, J. Ramírez, J. M. Górriz, and M. Ruz, “Data fusion based on Searchlight analysis for the prediction of Alzheimer’s disease,” *Expert Syst. Appl.*, vol. 185, 2021, doi: 10.1016/j.eswa.2021.115549.
- [33] S. Basheer, S. Bhatia, and S. B. Sakri, “Computational Modeling of Dementia Prediction Using Deep Neural Network: Analysis on OASIS Dataset,” *IEEE Access*, vol. 9, pp. 42449–42462, 2021, doi: 10.1109/ACCESS.2021.3066213.
- [34] A. V. Lebedev *et al.*, “Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer’s disease with a good between-cohort robustness,” *NeuroImage Clin.*, vol. 6, pp. 115–125, 2014, doi: 10.1016/j.nicl.2014.08.023.
- [35] C. V. Angkoso, H. P. A. Tjahyaningtijas, Y. Adrianto, A. D. Sensusiaty, I. K. E. Purnama, and M. H. Purnomo, “Multi-Features Fusion in Multi-plane MRI Images for Alzheimer’s Disease Classification,” *Int. J. Intell. Eng. Syst.*, vol. 15, no. 4, pp. 182–197, 2022, doi: 10.22266/ijies2022.0831.17.
- [36] S. Toshkhujaev *et al.*, “Classification of Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment Based on Cortical and Subcortical Features from MRI T1 Brain Images Utilizing Four Different Types of Datasets,” *J. Healthc. Eng.*, vol. 2020, no. Mci, 2020, doi: 10.1155/2020/3743171.
- [37] K. Shirbandi *et al.*, “Accuracy of deep learning model-assisted amyloid positron emission tomography scan in predicting Alzheimer’s disease: A Systematic Review and meta-analysis,” *Informatics Med. Unlocked*, vol. 25, no. July, p. 100710, 2021, doi: 10.1016/j.imu.2021.100710.
- [38] K. M. Poloni, I. A. Duarte de Oliveira, R. Tam, and R. J. Ferrari, “Brain MR image classification for Alzheimer’s disease diagnosis using structural hippocampal asymmetrical attributes from directional 3-D log-Gabor filter responses,” *Neurocomputing*, vol. 419, pp. 126–135, 2021, doi: 10.1016/j.neucom.2020.07.102.
- [39] M. K. Keles and U. Kilic, “Classification of Brain Volumetric Data to Determine Alzheimer’s Disease Using Artificial Bee Colony Algorithm as Feature Selector,” *IEEE Access*, vol. 10, no. July, pp. 82989–83001, 2022, doi: 10.1109/ACCESS.2022.3196649.
- [40] Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Perú, “Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Perú.” <https://www.incn.gob.pe/> (accessed Oct. 29, 2023).
- [41] D. S. Marcus, T. H. Wang, J. Parker, J. G. Csernansky, J. C. Morris, and R. L. Buckner, “Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): Cross-sectional MRI Data in Young, Middle Aged, Nondemented, and Demented Older Adults,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 19, no. 9, pp. 1498–1507, Sep. 2007, doi: 10.1162/jocn.2007.19.9.1498.
- [42] P. Carcagnì, M. Leo, M. Del Coco, C. Distanto, and A. De Salve, “Convolution Neural Networks and Self-Attention Learners for Alzheimer Dementia Diagnosis from Brain MRI,” *Sensors*, vol. 23, no. 3, 2023, doi: 10.3390/s23031694.
- [43] S. Liu *et al.*, “Generalizable deep learning model for early Alzheimer’s disease detection from structural MRIs,” *Sci. Rep.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–12, 2022, doi: 10.1038/s41598-022-20674-x.
- [44] S. Lahmiri, “Integrating convolutional neural networks, kNN, and Bayesian optimization for efficient diagnosis of Alzheimer’s disease in magnetic resonance images,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 80, p. 104375, Feb. 2023, doi: 10.1016/J.BSPC.2022.104375.
- [45] X. Zheng, J. Cawood, C. Hayre, and S. Wang, “Computer assisted diagnosis of Alzheimer’s disease using statistical likelihood-ratio test,” *PLoS One*, vol. 18, no. 2 February, pp. 1–11, 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0279574.
- [46] E. Villatoro-Tello, S. P. Dubagunta, J. Fritsch, G. Ramirez-De-La-Rosa, P. Motlicek, and M. Magimai-Doss, “Late fusion of the available lexicon and raw waveform-based acoustic modeling for depression and dementia

- recognition,” *Proc. Annu. Conf. Int. Speech Commun. Assoc. INTERSPEECH*, vol. 1, pp. 161–165, 2021, doi: 10.21437/Interspeech.2021-1288.
- [47] S. D. Mishra and M. Dutta, “Modality feature fusion based Alzheimer’s disease prognosis,” *Optik (Stuttg.)*, vol. 272, p. 170347, 2023, doi: 10.1016/j.ijleo.2022.170347.
- [48] C. L. Saratxaga *et al.*, “Mri deep learning-based solution for alzheimer’s disease prediction,” *J. Pers. Med.*, vol. 11, no. 9, 2021, doi: 10.3390/jpm11090902.
- [49] W. H. L. Pinaya *et al.*, “Using normative modelling to detect disease progression in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease in a cross-sectional multi-cohort study,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–13, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-95098-0.
- [50] S. Gupta, V. Saravanan, A. Choudhury, A. Alqahtani, M. R. Abonazel, and K. S. Babu, “Supervised Computer-Aided Diagnosis (CAD) Methods for Classifying Alzheimer’s Disease-Based Neurodegenerative Disorders,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/9092289.