

La Computación Neuronal frente a la Enfermedad de Alzheimer: Un camino hacia la Calidad de Vida

Carmen Paz Suárez Araujo

Departamento de Informática y Sistemas. Instituto Universitario de Cibernética, Empresa y Sociedad. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Discurso de Ingreso como Académica de Número de la Real Academia Canaria de Ciencias

Excmo. Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Las Palmas de G.C.

Ilmo.Sr. Presidente de la Real Academia Canaria de Ciencias

Ilmos. Sres. Académicos

Queridos familiares, amigos y compañeros

Señoras y Señores

En primer lugar quiero agradecer muy sinceramente a los Sres. Académicos mi nombramiento como Académica de Número de la Real Academia Canaria de Ciencias, estando hoy aquí para hacer efectivo dicho nombramiento a través de mi Discurso de Ingreso. Todo un placer, **MUCHAS GRACIAS**.

Permítanme que comience mi discurso de Ingreso en esta loable RACC contextualizando el gran privilegio y honor que esto significa, a la vez que la alta responsabilidad, si se entienden **las Reales Academias**, como instituciones de carácter centenario con vocación de constituir el más alto exponente del conocimiento. De hecho, en los países de vanguardia en el área científica, las academias agrupan a los mejores investigadores y les dan un foro desde el que pueden asesorar a sus respectivos gobiernos en temas de interés nacional, dentro de su ámbito. Podríamos decir, en algunos casos, que forman la corteza cerebral del hacer gubernamental. Las Academias estimulan también la investigación científica otorgando premios, como **el Premio Nobel**, a cargo de **la Academia de Ciencias de Suecia**. Por todo eso, el impacto social llega a ser muy alto, y sólo en países donde no se valora a la ciencia y a la tecnología se descuida a las academias. Mi orgullo por entrar a formar parte de esta Academia está en entender así a las mismas y mi responsabilidad y compromiso está en trabajar porque esto sea así en nuestra Academia y nuestra región Canaria.

Ello, es una gran responsabilidad, que adquiero con sumo placer, a través de un discurso de ingreso que espero desprenda interdisciplinariedad, dinamismo, innovación y penetre de forma amable en semejante exponente de saberes que una Academia de Ciencias alberga.

Yo entiendo la investigación, la defiendo y la practico, como el lecho principal donde descansa la calidad de vida de una Sociedad y por ende del Individuo. Es por ello que mis investigaciones siempre han estado y estarán centradas en el órgano que finalmente va a permitir alcanzar esa calidad de vida, **el Cerebro**, y en una disciplina que, entendemos, puede ayudar a ello, **la Computación**, ambas entrelazadas siempre, en el marco de la investigación y estudio científico. Y es, justo en este marco donde mi discurso de ingreso estará centrado, singularizándolo en la **Computación Neuronal y la Enfermedad de Alzheimer**.

Introducción

El Cerebro es el resultado de una optimización evolutiva de las propiedades elementales de las neuronas. Se trata de una maravilla biológica capaz de controlar las acciones del cuerpo y que nos permite relacionarnos con un entorno cambiante. Su enorme capacidad de adaptación es posible gracias a la interconexión de unas 80 000 millones de neuronas, que mueven impulsos nerviosos y se comunican unas con otras (comunicación neuronal). Este salto de neurona a neurona orquestado por compuestos químicos e iones que tienen lugar en pequeños huecos denominados sinapsis neuronales, crea “camino” neuronales distintos según el tipo de acción, la región del cerebro e incluso el cerebro en que se está realizando. Todas estas variaciones están asociadas a las características propias de cada persona, como el comportamiento, la salud, el desarrollo del cerebro y el envejecimiento. Y los mecanismos del cerebro son tan complejos e involucran tantas variables, que aún queda mucho por conocer de este enigmático órgano. Su conocimiento, es uno de los mayores desafíos de la ciencia en todos los tiempos. Su comprensión permitiría conocernos a nosotros mismos, así como poder entender y por tanto abordar, muchas patologías cerebrales, muy especialmente las neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer (EA) de alta incidencia actual en los países desarrollados.

El estudio del Cerebro, está intrínsecamente unido a un variado grupo de disciplinas científicas como, la Anatomía, la Bioquímica, la Psicología, la Neurología, la Neurofisiología... todas aquellas que se han dado en llamar “las ciencias del cerebro”, hasta la emergencia de un cuerpo de doctrina, llamada “Neurociencia”. En los últimos tiempos para poder seguir progresando lenta pero asintóticamente, en su conocimiento, se hace necesario la incorporación de otros dominios, como las Matemáticas, la Física o la Computación, que, en sus muchas formas, es el motor que alimenta nuestra civilización moderna y la cual, en ciertos recodos del camino, usa el conocimiento del cerebro como fuente de inspiración para construirse a sí misma. Esto ha provocado la aparición de una nueva disciplina científica, con gran potencialidad y personalidad propia, la Neurociencia Computacional, la cual constata que la relación realimentada, Cerebro-Computación-Cerebro, es la base para el conocimiento y desarrollo de ambos retos. Y es del lado de la computación, donde está la cuna de este dominio multidisciplinar, desde que Warren McCulloch (psiquiatra y neurofisiólogo) y Walter Pitts (matemático) representan la actividad nerviosa con lógica de proposiciones y formalizan la primera neurona artificial, la neurona formal, buscando sistemas de computación con habilidades propias del cerebro (McCulloch, Pitts, 1943). Este hito marca el inicio del nuevo enfoque de computación, la “Computación Neuronal”, el cual apunta caminos entrelazados para la computación y el cerebro, que, aunque en lados distintos, siempre mantienen un dialogo inspirador entre ellos.

La computación neuronal se enmarca en los modelos de cerebro simplificados, los cuales son esencialmente conceptuales, permitiendo aislar y entender las restricciones computacionales que gobiernan el diseño del sistema nervioso, así como evitar las limitaciones tecnológicas existentes en cada momento (C.P. Suárez Araujo, 1996). Este, es uno de los enfoques computacionales más potentes y que, al amparo del crecimiento tecnológico, presenta los mejores sustratos para construir la computación del futuro. Su elemento básico de procesamiento de información es la red neuronal artificial (RNA). Las RNAs, inspiradas en la red neuronal biológica, pueden ser definidas como estructuras cognitivas de procesamiento de información basadas en modelos de función del cerebro. Están constituidas por un gran número de neuronas altamente interconectadas con procesamiento paralelo y distribuido, y con capacidad de aprendizaje. Esta capacidad se materializa en la modificación adaptativa de sus pesos sinápticos, respondiendo al hecho de que el conocimiento reside en las sinapsis de

la red neuronal biológica y está distribuido por toda ella. De tal forma que el comportamiento de las RNAs emerge de cambios estructurales dirigidos por reglas locales de aprendizaje, siendo auto-programables.

Sin embargo, en realidad hay muchos mecanismos que desconocemos, más allá de las sinapsis, que pueden estar siendo `participes de la señalización en cerebro y de procesos de más alto nivel. Por ejemplo, hay casos en que, puedes estimular neuronas que no están comunicadas entre ellas mediante sinapsis y obtener algo muy similar a un recuerdo, una información..... Las sinapsis son importantes, pero no es la única estructura que va a estar participando en los procesos de comunicación neuronal, aprendizaje y memoria. Así, podemos nombrar, entre otras sustancias, el Óxido Nítrico (NO). El NO es una molécula muy inestable, radical libre, gaseosa y liposoluble, capaz de atravesar las membranas celulares sin ayuda de transportadores o mecanismos específicos, que ya es reconocido como una importante molécula de señalización en el cerebro. Difunde fácilmente, posee una vida media entre 3 y 5 s., puede propagarse hasta 300 μm y alcanzar aproximadamente $2 \cdot 10^6$ sinapsis, llegando a células implicadas en procesos neuronales diversos, aun cuando éstas no contacten anatómicamente con la generadora del NO. Se produce a partir del aminoácido L-arginina, estando la producción regulada por la enzima Óxido Nítrico Sintasa (NOS), que se encuentra distribuida en zonas muy distintas y variadas, según la clase. Así, la isoforma neuronal (nNOS) de la clase constitutiva, cNOS, se localiza en las neuronas del sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP), mientras que la inducible iNOS, en las células gliales. Esta última sólo se expresa en caso de lesión cerebral o enfermedades neurodegenerativas (Talavera-Cuevas E. et al., 2003). Se observa, pues, que son múltiples las neuronas capacitadas para sintetizar NO, lo que permite apoyar el que está involucrado en muchos mecanismos centrales del cerebro como, la neuromodulación, el aprendizaje, la formación de la memoria, el desarrollo del cerebro o la sinaptogénesis. Pudiendosele identificar como posible mecanismo subyacente, y soporte de la alta capacidad de adaptación, flexibilidad, y predicción que posee el cerebro (Fernandez-López, et al., 2023). El NO, además de mediar la transmisión punto a punto en el Sistema Nervioso Central, también se ha propuesto como un transmisor de volumen, un concepto que resulta especialmente atractivo en el contexto de la plasticidad, al combinar la actividad sináptica con cambios en la dinámica de la concentración de NO (Días, et al., 2016).

Se ha observado que el NO se comporta, pues, como un mensajero transináptico retrógrado y escapa a la Ley de la Polarización Dinámica de Cajal, ya que la transferencia de información no se realiza unidireccionalmente en las sinapsis, sino tridimensionalmente en todas las direcciones (Pablo Fernández López, 2014).

Por otro lado, investigaciones en el Centro de Neurociencias y Biología Celular de la Universidad de Coimbra, revelan, entre otros aspectos, alteraciones, con la edad, en la vía NMDAr-NO en el hipocampo, crucial en la formación de memoria, función altamente afectada en la EA. Específicamente, cambios significativos en el perfil de la dinámica de la concentración de NO asociada a NMDAr. (Días, et al., 2016).

De esto, se deduce que el NO, podría ser otro de los elementos responsables de posibles daños neurocognitivos en cerebro, siendo, pues, digno de ser estudiado e incorporado en las investigaciones sobre el aprendizaje y la memoria, así como en el estudio y búsqueda de solución de estas enfermedades neurocognitivas, daños cerebrales. Para apoyar todo esto, entendemos que sería de alto interés incorporarlo, también, en las arquitecturas neuronales que conforman el enfoque de la Computación Neuronal, que son exclusivamente axónicas.

Todo lo expuesto nos conduce por la senda de aumentar el conocimiento del Cerebro y de sus neuropatologías, así como por la de desarrollar herramientas computacionales capaces de ayudar a enfrentarnos al tremendo reto de controlar tales patologías, ya que aún quedan preguntas que necesitan mejores respuestas que las que manejamos, muy relacionadas estas, con nuestro desafío. ¿Cómo es, exactamente, todo el proceso de aprendizaje, dónde se almacena todo el conocimiento, dónde está exactamente la memoria? Estudios últimos indican que los engramas están en lugares concretos de la mayoría de las zonas del cerebro (Sheena Josselyn, 2017), cada una comunicándose con muchas otras, debido a la comunicación masiva que hay dentro del mismo, en comparación con la afirmación de que está distribuida a lo largo del cerebro, como decía el psicólogo Karl Lashley, no existiendo aún, un completo conocimiento de ello. Desde nuestra perspectiva computacional, entendemos, que la Neurociencia Computacional y en ella la computación neuronal, van a tener un papel absolutamente relevante en estos grandes retos Demostrando todo ello, cómo la mejora de la calidad de vida de las personas y la Neurociencia Computacional van de la mano.

Centraremos nuestro discurso en ese camino hacía la mejora de la Calidad de Vida de las personas mediante el avance en el conocimiento sobre la EA, así como en el de su diagnóstico certero, a través de la Computación Neuronal.

Sobre la Enfermedad de Alzheimer

La clara tendencia hacía el envejecimiento de la población, supone un problema para los países por la elevada prevalencia de enfermedades no comunicables (Reardon, 2011), en general y las demencias, en particular. Estas constituyen el mayor reto socio-sanitario al que se enfrentan nuestras sociedades, destacando la enfermedad de Alzheimer, que constituye la principal causa de demencia.

Estas enfermedades suponen el 80% de las consultas de Atención Primaria, el 60% de los ingresos hospitalarios y el 70% del gasto sanitario total (Bengoia, 2008). Durante la década pasada alrededor de 35,6 millones de personas padecían demencia y el coste estuvo en torno al 1% del PIB mundial. En España, en 2022, las cifras estaban en 800.000 y en EEUU, este mismo año, en unos 6.7M, ascendiendo el coste en ambos lugares, a \$32837/paciente y año y \$43.444, respectivamente. Las estimaciones para el año 2050, son que en el mundo occidental pasarán a 31 millones, siendo solo en EEUU unos 13.8M, sobrepasando los 60 millones en el este de Asia y en el Subcontinente Indio, (Scully, 2012).

El descubrimiento de esta neuropatología es debido a Alois Alzheimer, psiquiatra clínico, como se denominaba a si mismo. Alzheimer estudió clínicamente a una paciente, Auguste D., ingresada por paranoia, progresivos trastornos del sueño y de la memoria, agresividad y confusión, en 1901 en el Hospital de Frankfurt. A su muerte, en 1906, Alzheimer tiene la oportunidad de analizar material cerebral procedente de la autopsia de dicha paciente y descubrió y describió las alteraciones histológicas que conocemos como placas y ovillos neurofibrilares. Presenta sus hallazgos en la 37ª Reunión de Psiquiatras del Sudoeste de Alemania en Tübingen con el trabajo “A peculiar severe disease process of the cerebral cortex”. Su trabajo provocó poco interés en dicho evento científico, no siendo así en algunos colegas, como en el Dr. Kraepelin, quien muy rápidamente incluyó la “Enfermedad de Alzheimer” en la 8ª Edición de su texto Psiquiatría en 1910 (Hippius & Neundörfer ,2003).

Desde el punto de vista etiopatogénico la EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo que abarca un intervalo temporal superior a los 15 años, que afecta inicialmente a la memoria episódica, implicando a todos los sistemas cognitivos en su evolución. Presenta una fase predemencial asintomática, una fase oligosintomática o prodrómica que está dentro del constructo sindrómico Deterioro Cognitivo Leve/Ligero (DCL) y una fase demencial que ha definido clásicamente la enfermedad (Dubois et al. 2010).

Sus características distintivas, desde el punto de vista patológico, son la presencia de las placas seniles, que constituyen acúmulos extracelulares de beta-amiloide y la acumulación intracelular de ovillos neurofibrilares formados por depósito de proteína Tau fosforilada (Small and Duff, 2008).

Durante mucho tiempo, la EA sólo podía ser diagnosticada cuando el síndrome demencia se hacía aparente, y lo que tenemos es un diagnóstico de la EA probable. Dicho diagnóstico se ha realizado mediante la aplicación de criterios diagnósticos validados internacionalmente, como los del DSM-IV (American Psychiatric Association; 1984), DSM-V, los propuestos por el consorcio NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984), (Dubois et al., 2007), CERAD (Morris, 1989), aunque se ha demostrado que son poco específicos, en torno al 70% y que muestran una sensibilidad no muy alta en las fases iniciales de la enfermedad, un 81% (McKhann et al., 2011). Además, no ha existido una estandarización de los criterios usados para la demencia, así la coincidencia global entre los grupos de pacientes es alrededor del 5% (Erkinjuntti et al., 1997).

En los últimos años, el conocimiento sobre las alteraciones moleculares y estructurales, asociadas a la EA, ha experimentado un crecimiento exponencial y ha permitido reconocer marcadores, de imagen, químicos, neuropsicológicos, que ayudan a relacionar los síntomas clínicos con las alteraciones morfológicas que definen la EA. Los criterios se revisan en 2011 por el National Institute on Aging y the Alzheimer's Association, incorporando, con ella, esencialmente, biomarcadores de distinta naturaleza, como pruebas genéticas, detección de proteínas en líquido cefalorraquídeo y neuroimagen estructural y funcional. Esto intenta, y con la subsecuente investigación lo consigue, mejorar la precisión diagnóstica y el diagnóstico temprano. Aunque se han estudiado y propuesto multitud de biomarcadores, a día de hoy los más relevantes son: la determinación en líquido cefalorraquídeo del péptido Ab1-42, (marcador de depósito de amiloide), la concentración de

Tau total y de P-Tau (marcadores de daño neuronal) y los marcadores basados en neuroimagen. No obstante, el diagnóstico ante-mortem sigue sin ser certero, y solo podemos definir grados de certeza alto, intermedio, o no concluyente, (McKhann et al., 2011), (Albert, 2011). Esta incertidumbre limita la utilidad de los biomarcadores para el diagnóstico de la demencia debido a EA, pudiendo ser dado el diagnóstico definitivo de la EA solo por análisis de tejido cerebral post-mortem.

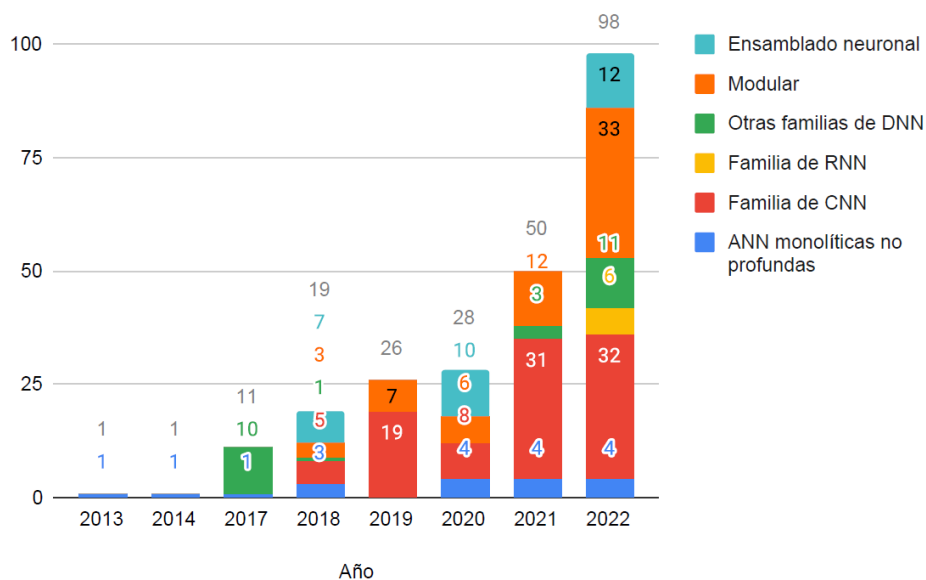
Otro aspecto en el diagnóstico preciso de la EA u otra demencia, es la complicada diferenciación entre demencias de distinto tipo, el diagnóstico clínico diferencial. Así, por ejemplo, el 15% de los pacientes con EA también presentan criterios coincidentes de la demencia vascular (DV) y muchos pacientes con DV, en torno al 75%, pueden responder también a los criterios de la demencia tipo Alzheimer (García Báez et al., 2010). Por otro lado, los pacientes pueden tener signos y sintomatología de demencia mixta.

Se observa, pues, que incluso con los considerables progresos realizados en los últimos años, aún quedan retos fundamentales en torno al diagnóstico de la EA, no resueltos. Así, el diagnóstico certero, los factores de riesgo, la carencia de tratamientos/terapias preventivas o modificadoras de la enfermedad o la determinación de un conjunto estándar de criterios diagnóstico semánticamente relevante para la EA y otros trastornos demenciales. Además, incluso en centros especializados, la precisión del diagnóstico de la EA no suele alcanzar más de un 75%-80% (García Báez, et al., 2012). Se ve, pues, la urgencia de investigaciones que arrojen luz en estos aspectos, con el objetivo último de ganarle la batalla a la que se puede considerar la emergente e incontrolada “epidemia de este tiempo” (Hampel et al., 2011), la demencia en general y la EA en particular.

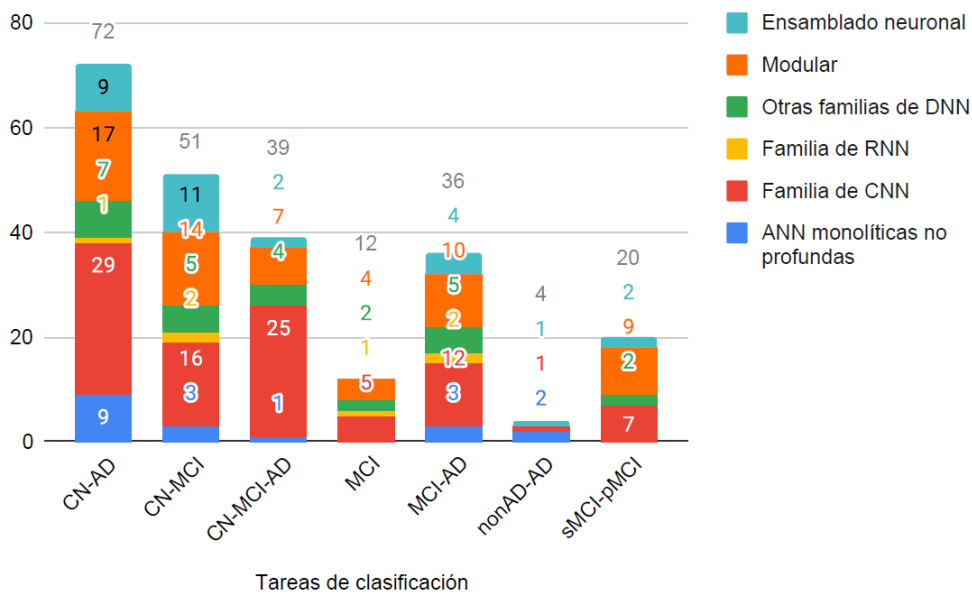
En este contexto, se hace necesario desarrollar métodos e instrumentos de diagnóstico nuevos y alternativos, con especial énfasis en diagnóstico temprano y diagnóstico diferencial. Se produce, entonces, una importante explosión de resultados de gran diversidad, presentándose, los métodos computacionales como una alternativa con gran potencialidad, siendo en este caso, las señales cerebrales, o la neuroimagen, los criterios diagnósticos más utilizados. Los resultados no están siendo definitivos ni totalmente resolutivos, revelándose los métodos basados en inteligencia computacional, concretamente en computación neuronal y adaptativa, como una vía altamente competente. Así, la última década, ha sido muy fructífera en las investigaciones sobre sistemas de computación neuronal de ayuda al

diagnóstico de la EA, con énfasis en las redes neuronales profundas (RNPs), especialmente la familia de las convolucionales (41%), y centrándose en el uso de pruebas complementarias tipo neuroimagen, Figura 1, y las RNAs superficiales con criterios diagnósticos tipo no neuroimagen, Figura 2, siendo la multimodalidad de criterios el mejor enfoque a usar (Suarez-Araujo, et al., 2023).

Ante los resultados alcanzados, entendemos que hay dos grandes ámbitos relacionados con la EA, donde se necesitan nuevas y ricas aportaciones y estas son: Avanzar en el conocimiento etiopatogénico de esta demencia cortical, y buscar soluciones computacionales capaces de proporcionar diagnóstico certero de la EA. En el primer caso proponemos abordar este conocimiento a través de modelos de cerebro simplificados. En cuanto al diagnóstico y pronóstico, entendemos que se deben desarrollar sistemas inteligentes de ayuda a la decisión clínica para las demencias, basados en RNAs, que presenten importantes diferencias, tanto en los esquemas computacionales utilizados, como en las capacidades de la solución creada. Nuestra propuesta se basa en el uso de arquitecturas neuronales ontogénicas e híbridas con fusión de datos y de decisión.

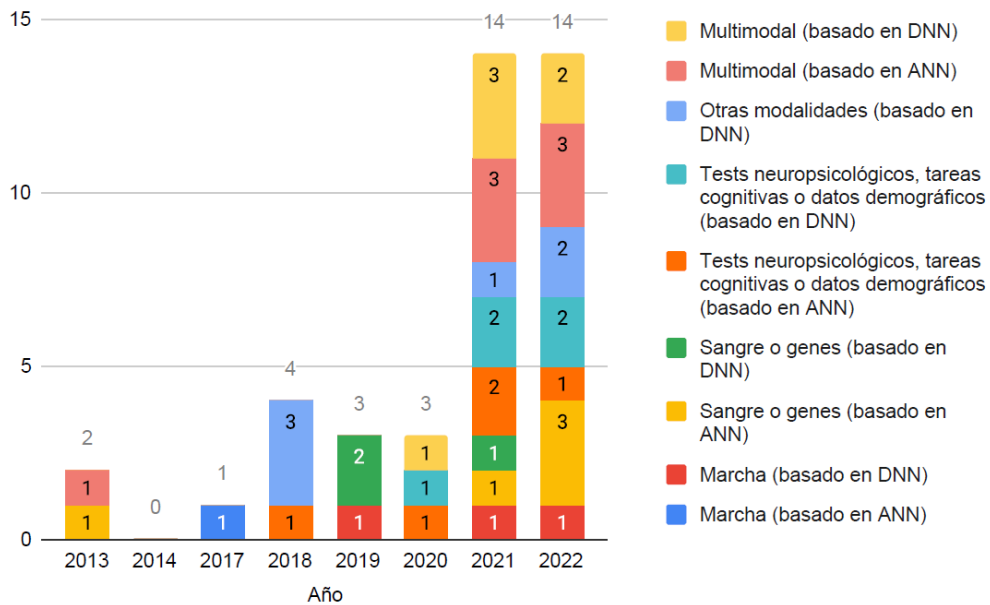


(a)

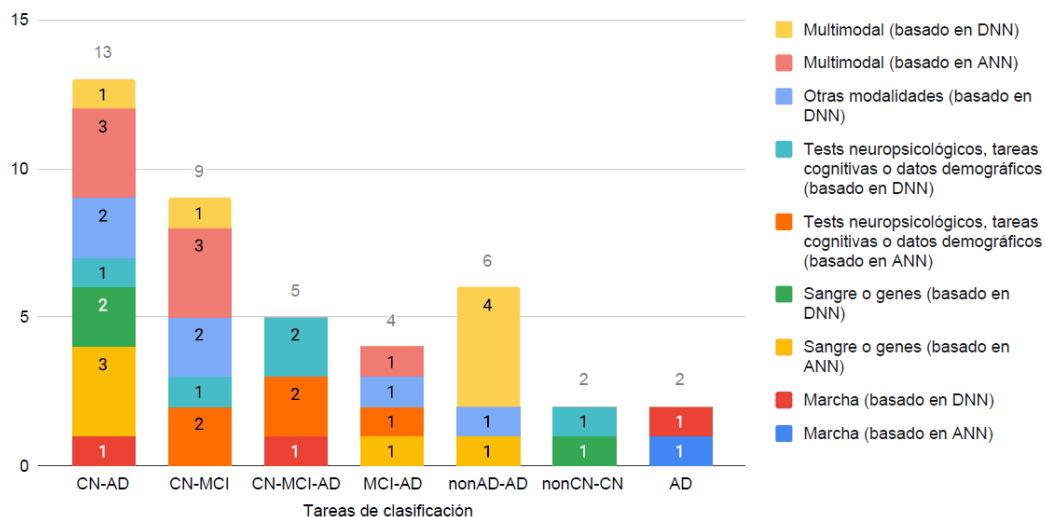


(b)

Figura 1. Número de estudios de diagnóstico de la EA usando neuroimágenes y agrupados por familia de arquitectura neuronal, (a) por año. (b) por tarea de clasificación.



(a)



(b)

Figura 2. Número de estudios de diagnóstico de la EA usando no neuroimágenes y agrupados por familia de arquitectura neuronal, (a) por año. (b) por tarea de clasificación.

Modelos de Computación para el Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer

Como se ha indicado en secciones previas, la complejidad de la EA, así como las muchas lagunas existentes entorno a su conocimiento, hacen de la misma todo un reto científico de gran calado. El enfoque que entendemos debe ser usado para abordar este gran reto del conocimiento de la EA y alcanzar el dominio de su diagnóstico y pronóstico, debe ser computacional y más concretamente neurocomputacional. Algunos autores denominan a este enfoque como Neurología Computacional (Wong-Lin et al., 2020).

Nuestra visión es el uso de la Neurociencia Computacional, desde los modelos de cerebro simplificados, con especial énfasis en los modelos basados en datos. Es en este marco, donde se desarrollan los mejores modelos de neuropatologías como la EA, ya que no solo ayudan a trazar las relaciones entre síntomas y marcadores, sino que, a su vez, permiten la vinculación con sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas para el diagnóstico de las demencia.

Abordando, en primer lugar, las investigaciones planteadas para aumentar el conocimiento de esta patología neurocognitiva, se observa que el tipo de modelos de EA utilizados en estudios preclínicos, esencialmente es el modelo animal. Carecen de suficientes trabajos de investigación comparativa que los relacionen con la EA humana (Drummont,

2017). Como veremos más adelante, los modelos computacionales en el campo de la neurociencia computacional pueden no sólo arrojar luz sobre la complejidad de la enfermedad y sus comorbilidades, sino también tender un puente entre especies (Wong Lin, 2020).

Cuando las neuronas de los modelos están "acopladas" mediante la descripción matemática de su dinámica sináptica asociada, pueden simularse y estudiarse modelos de circuitos neuronales. Estos modelos pueden, en principio, permitir la descripción en múltiples niveles, teniendo así el modelado multiescala. Así, se puede tratar, desde la dinámica de los canales iónicos, pasando por la dinámica de los circuitos neuronales, hasta un conjunto específico de funciones cognitivas, como la memoria. Es posible esperar, entonces, comprender la cognición en cerebros normales y anormales mediante la modelización y simulación de las funciones de los circuitos neuronales (Wong Lin, 2020).

El hipocampo, es una de las regiones deterioradas en la fase inicial de la EA, donde el deterioro se asoció con disfunciones en la memoria, la navegación y la cognición, observadas con frecuencia en la EA (S.A. Gale et al., 2018). Entonces, para investigar el posible mecanismo de cómo las placas beta-amiloides pueden afectar a la actividad y la función de esta región, se ha desarrollado y simulado un modelo computacional biofísico del circuito neuronal septal del hipocampo. (X. Zhou, et al., 2011), (X. Zhou, et al., 2012).

También hacemos este modelado computacional ante la imposibilidad de la observación real y/o medición directa de la dinámica de determinadas sustancias o mecanismos subyacentes de funciones cognitivas, como el aprendizaje o la memoria. En este marco está la dificultad de conocer la dinámica del NO en cerebro, y su implicación en procesos de orden superior, y será el modelado el que nos permite avanzar en el conocimiento de esta nueva forma de señalización celular (Pablo Fernández López, 2014), que, además, como hemos indicado previamente, tiene presencialidad en lesión cerebral o enfermedades neurodegenerativas. Luego, este modelado es candidato a proporcionar herramientas para el estudio de la demencia tipo Alzheimer.

Para poder entrar en ese conocimiento, estamos dedicando esfuerzos y alcanzando interesantes resultados, a través del desarrollo de Modelos de Difusión del Óxido Nítrico. Entre ellos está:

- El Modelo Multicompartamental, basado en Sistemas Multicompartimentales, encontrando su alta capacidad en la emergencia de estructuras complejas (Pablo Fernández López, 2014), (Pablo Fernández López et al., 2015).
- El Modelo de Redes de Automatas Deterministas, ANDINO. Modelo a nivel molecular, centrado en la transmisión de información que puede realizar el NO en su dinámica de difusión, donde cada autómata que lo compone representa una molécula de NO (Suárez-Araujo C.P. et al., 2011), (Pablo Fernández López, 2014).
- El modelo, basado en Redes de Automatas Deterministas y Redes Fuzzy, de los efectos de la dinámica del NO sobre su entorno (Pablo Fernandez-López et al., 2023).

Con ellos, se ha posibilitado determinar el carácter modulador del NO, en el aprendizaje, siendo, además, soporte biológico del aprendizaje Hebbiano. Se ha mejorado, también, la computación neuronal, diseñando nuevas RNAs que incorporan la transmisión volumétrica, como la red neuronal asociativa o la memoria distribuida escasa por difusión (Pablo Fernández López, 2014), (C.P. Suárez Araujo et al., 2005).

En este mismo marco de modelo computacional simplificado, pero, dada la complejidad de la EA, incorporando, con más prevalencia, el análisis inteligente de datos, han sido desarrollados modelos gráficos probabilísticos, las redes bayesianas, (D. Koller and N. Friedman, 2009), pudiendo estos enfoques, captar de forma holística, la relación entre múltiples características de los datos. Así, utilizando un conjunto de datos abiertos del Australian Imaging Biomarkers y Estilo de Vida del Envejecimiento (AIBL), (X. Ding et al., 2018) utilizó el modelo de red bayesiano para captar la relación causal probabilística entre tipos de datos muy diferentes, como la edad, el genotipo, evaluaciones cognitivas y funcionales, y datos de neuroimagen de grano grueso (volumen total), dando interesantes resultados.

Con los enfoques basados en inteligencia artificial y en computación neuronal, puede ser más fácil diseñar el camino hacia el conocimiento de la EA y hacia el desarrollo de sistemas inteligentes de apoyo a la toma de decisiones en diagnóstico de demencias. Algunas propuestas de estos últimos los veremos a continuación.

Soluciones Diagnósticas Computacionales para la Enfermedad de Alzheimer: Una Contextualización

Las RNAs ontogénicas presentan alta capacidad para resolver problemas complejos y dinámicos eficientemente, buena viabilidad, mejor relación coste-eficacia y la posibilidad de usar criterios diagnóstico menos invasivos, lo que ayuda a no disminuir la calidad de vida de los pacientes. La primera de estas propiedades se debe a la plasticidad que poseen dichas RNAs, explicada en su propia definición. Fiesler y Beale (Fiesler and Beale, 1997) definieron una "red neuronal ontogénica" como una RNA cuyos pesos cambian según una regla de aprendizaje predeterminada y, además, a diferencia de otras arquitecturas neuronales, las ontogénicas también adaptan automáticamente su topología al problema. Así, la modificación de la topología ha demostrado ser una buena candidata para resolver con éxito el dilema estabilidad-plasticidad. Este es uno de los principales problemas a los que deben enfrentarse todas las RNAs paradigmáticas y que, sin embargo, el cerebro resuelve con alta eficacia.

El desarrollo de estos modelos computacionales requeriría la disponibilidad de atributos relevantes y de alta calidad en los conjuntos de datos. Sin embargo, en muchos estudios clínicos, las cohortes suelen ser pequeñas y selectivas. Además, los conjuntos de datos no suelen estar disponibles abiertamente. No obstante, los esfuerzos y las iniciativas recientes se han orientado hacia estudios a mayor escala y hacia la integración y la conservación de macrodatos. Es importante destacar que estos conjuntos de datos abiertos permiten ahora a los investigadores, en particular a los que tienen una inclinación computacional o teórica, realizar análisis cuantitativos a gran escala para permitir un mayor impacto de la investigación.

En la Tabla 1, mostramos las bases de datos de más prestigio y fiabilidad para trabajar con la EA. Centraremos nuestros análisis en el diagnóstico diferencial de demencias, la detección del nivel de severidad de la demencia y el diagnóstico temprano de la EA.

Bases de datos	Acceso	Número de sujetos	Tipos de biomarcadores				
			NT	NI	G	MB	M/H
ADReSS challenge	Autorización	156	X				X
ADNI	Autorización	1833	X	X	X	X	
ADNI1-GWAS	Autorización	818			X		
AIBL	Autorización	1000+	X	X		X	
AlzBiomarker	Autorización	N/A				X	
AMYPRED	Autorización	141	X				X
CADDementia	Autorización	354		X			
DementiaBank (incluyendo PittCorpus)	Autorización	473	X				X
DPUK	Autorización	135702	X	X	X	X	
EMIF-AD	Autorización	1221	X	X	X	X	
GEO	Público	N/A			X		
MAS	Autorización	1037	X	X	X	X	X
MCSA	Autorización	5923	X	X		X	X
NACC	Autorización	49412		X	X	X	
NHIS-HEALS	Autorización	514866	X			X	
OASIS	Autorización	1098	X	X			
Rdatasets: apoeapoc	Público	353			X		
Rdatasets: nep499	Público	499			X		
TADPOLE	Autorización	1000	X	X	X	X	

Tabla 1. Bases de Datos no-Privadas con datos sociodemográficos, criterios diagnósticos y biomarcadores de sujetos con EA, con DCL y con Envejecimiento Sano. **Acrónimos:** NT (tests neuropsicológicos); NI (neuroimágenes); G (genéticos); MB (muestras biológicas); M/H (marcha, movimientos o habla)

Sistemas Inteligentes basados en Ensamblados Neuronales para el Diagnóstico Diferencial de Demencias y la Detección del Nivel de Severidad de la Demencia

Una Arquitectura Neuronal Ontogénica, HUMANN-S, para el Diagnóstico Diferencial de Demencias y la Detección del Nivel de Severidad de la Demencia

HUMANN es una arquitectura neuronal modular adaptativa, híbrida, no supervisada, con esquemas dinámicos de aprendizaje, alta capacidad de generalización e importante plausibilidad biológica. Está formada por módulos neuronales jerárquicamente organizados. El primero es un *mapa auto-organizado de Kohonen (SOM)* (Kohonen, 1997), capaz de la formación de mapas de características que preservan la topología de la distribución de entrada, produciendo detectores de características. SOM tiene una fuerte habilidad para dirigir la búsqueda de significado en los procesos complejos de toma de decisiones y de data mining (Hrycej, 1992). El siguiente es el *módulo de Tolerancias*, el cual proporciona la robustez

de HUMANN frente al ruido, refinando los detectores de SOM. Finalmente, tenemos el *módulo de Etiquetado*, que determina los distintos clusters existentes en el espacio de entrada, realizando el proceso final de discriminación. Este es un módulo de topología dinámica y adaptativa, descansando esta característica en un grupo de conexiones laterales con conexionado total, en la capa de etiquetado, que denominamos sinapsis silenciosas. Su denominación se debe a que no influyen directamente en la salida neuronal, correspondiéndose con las sinapsis silenciosas existentes en cerebro (Atwood, H.L. and Wojtowicz, 1999). Estas sinapsis se encargan de controlar la dimensión de la capa de etiquetado, que se ajusta al número de clusters detectados en el espacio de datos de entrada (entrenamiento). Tal ajuste se realiza a través de procesos de neurogénesis, apoptosis neuronal y reorganización sináptica (García Báez, 2005).

La versión supervisada, HUMANN-S, presenta una diferencia importante, la última capa de la RNA, es una red tipo Perceptron, luego HUMANN-S es una arquitectura híbrida en esquemas de aprendizaje, mientras que HUMANN es una red absolutamente no supervisada, pero con diferentes esquemas no supervisados.

Las posibles soluciones computacionales que hemos propuesto son eficaces, precisas, no invasivas, asequibles y de respuesta en tiempo real. Serán generadoras de diagnóstico universal (accesibilidad diagnóstica) ya que pueden ser usadas en cualquier ámbito de salud, atención primaria, especializada así como en centros socio-sanitarios. Las más potentes son, ensembles neuronales basados en HUMANN-S con alta diversidad entre pares, basada en fusión de datos, y estrategias de combinación SMVE (de las siglas en inglés, Simple Majority Voting), WMVE (de las siglas en inglés Weighted Majority Voting) (García Báez et al., 2012).

Los criterios diagnósticos usados han sido tests neuropsicológicos cognitivos, funcionales e instrumentales, cedidos por la Asociación de Alzheimer de Gran Canaria, correspondientes a 267 consultas de 30 sujetos con EA, VD, etc. (García Báez, P., et al., 2007), (García Báez et al., 2012) con el objetivo de ser asequibles al uso de facultativos en atención primaria, lo que redundará en una mejor calidad de vida de los pacientes.

Estos ensamblados de HUMANN-S tanto para la detección del nivel de severidad de la demencia (NSD), en pacientes con EA, como para el diagnóstico diferencial de demencias (DDD) entre demencias corticales como, la EA, la demencia vascular (DV) y mixtas, alcanzan una precisión muy prometedora. El ensamblado de HUMANN-S para la detección del NSD

arroja una precisión del 95,9% y una sensibilidad del 92%, Tabla 2. La precisión del ensamblado de HUMANN-S para el DDD, está por encima del 88%. Ambos sistemas de ayuda al diagnóstico fueron validados con datos cedidos por la Asociación de Alzheimer de Gran Canaria y lo enfrentamos con la precisión de un clínico, concretamente un geriatra, la cual llega solo a un 41,2% en el DDD (García Báez, 2012), Tabla 3. Estos resultados, muestran la alta capacidad del sistema de computación neuronal para ayuda al diagnóstico de demencias propuesto.

	Nivel de Severidad de Demencia	HUMANN-S MMSE+FAST	SMVE/WMVE
Sensibilidad	Leve	88%	78%
	Moderado	85%	98%
	Severo	97%	100%
Especificidad	Leve	82%	100%
	Moderado	90%	91%
	Severo	96%	99%
Error		8.61%	4,12%

Tabla 2. Medidas de Rendimiento de la arquitectura HUMANN-S en la detección del nivel de severidad de la EA.

		HUMANN-S					Ensamblados Neuronales		Facultativo
		CM ₁	CM ₂	CM ₃	CM ₄	CM ₅	SMVE	WMVE	
Sensibilidad	ALZ	86.8%	95.9%	89.9%	88.3%	89.9%	96.5%	95.9%	53.3%
	VAS	100%	44.4%	0.0%	5.6%	11.1%	16.7%	22.2%	16.7%
	OTRO	76.9%	51.9%	78.9%	76.9%	61.5%	84.6%	84.6%	3.9%
Especificidad	ALZ	93.4%	84.4%	87.6%	86.6%	85.5%	89.2%	89.6%	68.2%
	VAS	81.8%	80.0%	0.0%	14.3%	16.7%	60.0%	66.7%	3.3%
	OTRO	64.5%	81.8%	69.5%	70.2%	80.0%	89.8%	88.0%	9.1%
Error		14.23%	16.10%	18.35%	19.48%	20.97%	11.24%	11.24%	58.8%

Tabla 3. Medidas de Rendimiento de la arquitectura HUMANN-S y del ensamblado de HUMANN-S para el DDD. Acrónimos: **CM**: Módulo de Clasificación, **SMVE**: Voto Mayoritario Simple, **WMVE**: Voto Mayoritario Pesado/Ponderado.

Nuevo Ensamblado Neuronal, GaNEn. Detección del Nivel de Severidad de la Demencia

Los estudios para el tratamiento de la EA y otros síndromes demenciales han impulsado la necesidad de disponer de escalas de valoración de la función cognitiva, funcional y

conductual. El conocimiento del nivel de severidad de la demencia permite diseñar estrategias fármaco-terapéuticas que la contengan, logrando una mayor estabilidad en una etapa específica. Esto podría ayudar a mitigar la ausencia de herramientas terapéuticas que manejen o detengan su progresión y síntomas, de forma constante y apoyada. La detección precoz de un estadio leve de deterioro cognitivo, es un factor clave. Sin embargo, existen dos barreras que es necesario superar, en primer lugar, comprender la relación entre estos dominios, que no está clara (Bennet, 1999), y en segundo lugar, la modelización del cambio global del deterioro a lo largo del tiempo, que es altamente no lineal e incluso caótico (C.P. Suárez Araujo, et al., 2010).

Nuestras investigaciones nos han permitido desarrollar nuevas herramientas computacionales inteligentes para diagnosticar el estadio de severidad de individuos con EA, DV y otras demencias (OD), utilizando enfoques de redes neuronales de gating, redes neuronales ontogénicas y ensamblados neuronales de dichos modelos. Estas han dado lugar a un novedoso y potente ensamblado neuronal de gating, GaNEEn (de las siglas en inglés: Gating Neural Ensemble), (C.P. Suárez Araujo, et al., 2010), que amplía la capacidad del sistema de ayuda a la decisión clínica, esencialmente para situaciones en los que pueda haber un importante grado de criterios clínicos faltantes.

Este sistema es una nueva formulación de ensamblado de redes neuronales, donde además de los módulos clasificadores HUMANN-S (P. García Báez, et al., 2009), que constituyen el módulo experto principal (MC), también incorpora un módulo compuerta, tipo gating network (MG), que participa en la estrategia de combinación del sistema ensamblado, y la estrategia de combinación utilizada por el sistema es la del voto mayoritario. La muestra de entrada para cada clasificador puede pertenecer a una parte diferente del espacio de entrada, siendo éste formado por datos de una batería de pruebas neuropsicológicas cognitivas y funcionales, como el Minimental o el Miniexamen del estado mental (MMSE) (M.F. Folstein, et al., 1975), el FAST (Estadaje Funcional) (B. Reisberg, 1988), el índice de Katz (S.C. Katz, et al., 1963), el índice de Barthel (Bar) (F.I. Mahoney and D. Barthel, 1965) y el índice de Lawton-Brody (L-B) (M.P. Lawton and E.M. Brody, 1969), de personas de la Asociación de Alzheimer de Gran Canaria.

GaNEEn, tiene una capacidad incremental en cuanto a la gestión de los datos faltantes y su influencia en el diagnóstico final, y permite informar de su precisión y fiabilidad en función

de los datos ausentes en la muestra de entrada para clasificar y en función de la batería de pruebas utilizada. Esta información es especialmente interesante para los clínicos, Tabla 4a.

Muestra de entrada	IME		Entrada del mejor módulo
	GaNEen	Mejor módulo	
Todas las pruebas	5.24%	19.48%	MMSE
Todas excepto MMSE	21.72%	22.47%	FAST+Bar
Todas excepto FAST	7.87%	19.48%	MMSE
Todas excepto Katz	6.37%	19.48%	MMSE
Todas excepto Barthel	5.62%	19.48%	MMSE
Todas excepto L-B	5.62%	19.48%	MMSE

(a)

	Nivel de Severidad de Demencia	GaNEen	HUMANN-S MMSE
Sensibilidad	Leve	68.29%	68.29%
	Moderado	98.90%	98.90%
	Severo	100.00%	71.85%
Especificidad	Leve	100.00%	100.00%
	Moderado	87.38%	89.11%
	Severo	99.26%	98.98%
	IME	5.24%	19.48%

(b)

Tabla 4. Medidas de Rendimiento de la arquitectura ensamblada GaNEen en la detección del nivel de severidad de la EA. Acrónimos: GaNEen: Ensamblado neuronal compuerta.

En la Tabla 4b se observa que el ensamblado GaNEen presenta un alto valor de exactitud, 94,8%, siendo bastante mayor que la recogida por otras soluciones computacionales, incluidas las basadas en nuestra arquitectura HUMANN-S bajo el MMSE, 80,5%.

Por último, se demuestra que el enfoque de computación neuronal es capaz de producir modelos para la estimación del GDS, pudiéndose decir que, GaNEen podría ser el primer paso hacia un sistema inteligente para modelar una GDS general (C.P. Suárez Araujo, et al., 2010).

Arquitecturas Neuronales Ontogénicas sobre GNG y el Diagnóstico Temprano de la Enfermedad de Alzheimer

Como se ha explicado en secciones previas, el diagnóstico temprano de la EA es uno de los pilares nucleares para poder tratarla, desde el mismo nivel en que ella trabaja. Esto, posibilitará enfrentarnos a su implacable ataque, pudiendo diseñar terapias farmacológicas y no farmacológicas que propiciará un menor deterioro de la calidad de vida del sujeto. También ayudará a generar una signatura cognitiva-biológica de la EA. Con dicha signatura mejoraría altamente la fiabilidad y certeza del diagnóstico de la EA y el pronóstico de la enfermedad.

Abordar ese diagnóstico temprano implica el poder distinguir cuándo el cerebro de una persona esta experimentando un envejecimiento saludable de uno patológico y también cuándo una persona está en un estadio prodromal de la EA, o sea teniendo un deterioro cognitivo leve, o ya está en la EA, en el nivel demencial en sí. Estas son tareas complejas del diagnóstico de la EA. Analizaremos soluciones computacionales para abordar estos importantes retos, como son el diagnóstico binario DCL-EA y el diagnóstico temprano de la EA en situaciones absolutamente reales de sujetos con envejecimiento de cerebro normal (CN) de los que tienen DCL y los que presentan una EA.

Los datos utilizados en nuestros desarrollos y su validación, proceden de la base de datos ADNI (adni.loni.usc.edu), lanzada en 2003 como una asociación público-privada. ADNI ofrece una enorme cantidad de datos que unifica multitud de criterios y pruebas complementarias, de un extenso grupo de pacientes a lo largo del tiempo. El estudio ADNI también trabaja para ayudar a detectar la EA en la fase más temprana posible y apoyar el avance en la intervención, prevención y tratamiento, mediante nuevas técnicas de diagnóstico. También es un estudio exhaustivo de ómicas e imágenes relacionadas con la EA (Yao et al, 2017). Es la base de datos más extensa, usada y contrastada, que actualmente existe para poder abordar este reto.

De forma concreta, los entornos de información de las arquitecturas neuronales en los que se basan los sistemas inteligentes de ayuda al diagnóstico clínico de la EA , para el diagnóstico diferencial temprano DCL-EA, y para el caso ternario CN-DCL-EA, están constituidos por un conjunto mixto de criterios clínicos y biomarcadores, ya que entendemos que será la multi-modalidad la clave de la certeza y la fiabilidad del diagnóstico.

En el caso DCL-EA, el conjunto de datos comprendía 345 sujetos con DCL y 150 con EA, un total de 495 sujetos del estudio ADNI2. Se extrajeron 211 características de cada sujeto, que incluían información demográfica, pruebas neuropsicológicas y sus ítems, mediciones cerebrales obtenidas mediante IRM y PET, genética y otros biomarcadores. Este conjunto de datos pueden contener combinaciones de datos inusuales, valores perdidos, información redundante que incluyen ruido, lo que puede dar lugar a resultados ambiguos en la detección de la EA y el DCL. Para evitar o mejorar esto, es imperativo optimizar la calidad de los datos antes de realizar el análisis inteligente. Pre-procesamos para representar el conjunto de datos mediante un subconjunto de características (Aggarwal y Reddy, 2016), reduciendo drásticamente dicho conjunto, desde 211 a 6.

Para el diagnóstico precoz de la EA a través de un diagnóstico diferencial, CN-DCL-EA, nuestro entorno de información será también multimodal considerando datos ADNI1 que son: VENTRICLES, ABETA, FAQTOTAL y MMSCORE, todos procedentes de diferentes test/análisis realizados a los sujetos en el mismo momento temporal, más el dato sociodemográfico de la edad. Estos datos corresponden a 819 sujetos en total, teniendo el siguiente número de observaciones para cada clase: 229 observaciones de sujetos en el estado CN, 402 en el estado DCL y 188 con el estado AD.

Presentamos dos arquitecturas neuronales ontogénicas, desarrolladas en cascada y que su principal riqueza es la no limitación estructural o topológica. Son arquitecturas que el aprendizaje y su carácter ontogénico les permite adaptarse dinámicamente, modificando no solo su conocimiento sino también su estructura. Esto las facultará para que, partiendo de un número muy pequeño de neuronas, a través de procesos biológicamente plausibles, como la neurogénesis y la apoptosis neuronal, la arquitectura se vaya configurando acorde al problema a resolver. Tales RNAs, que tienen como base la GNG (de las siglas en inglés de Growing Neural Gas) (Fritzke, 1995), entre otras capacidades, presentan una que la GNG no posee, y es la de clasificar de forma correcta clases altamente solapadas, característica propia del diagnóstico de la EA que estamos abordando.

La primera de dichas arquitecturas neuronales es MyGNG (de las siglas en inglés de Modular Hybrid GNG). Es una variante de la GNG, modular e híbrida (Sosa-Marrero et al., 2021), (Cabrera-León, 2023b). Está compuesta de dos módulos neuronales, el primero es no

supervisado, constituido por la propia GNG, y el siguiente módulo es supervisado basado en la regla de aprendizaje del perceptrón.

La GNG de Fritzke es un mapa autoorganizativo basado en un grafo simple, dinámico, de neuronas conectadas, mediante conexiones que tienen una edad (Fritzke, 1995, 1997). Este grafo, que se inicializa, normalmente, con dos neuronas interconectadas, puede crecer, adaptarse y encogerse, produciendo un aprendizaje topológico que refleja el espacio de entrada. El grafo se genera y actualiza continuamente mediante aprendizaje competitivo (Kamimura, 2010), donde el proceso de adaptación se define por el ajuste de la neurona ganadora y sus vecinas topológicas directas.

La activación del proceso de neurogénesis depende de un error local calculado para cada neurona ganadora. Este error permite identificar las regiones en las que las neuronas no están suficientemente adaptadas a las señales de entrada. Después de un número fijo de pasos de adaptación, se genera una nueva neurona. Por otra parte, cuando en una conexión su parámetro edad supera su valor máximo, ésta se elimina. La neurona que queda así desconectada, también desaparece, produciéndose entonces, la apoptosis neuronal.

Los resultados obtenidos con MyGNG, para el caso DCL-AE, y para el caso CN-DCL-EA, son altamente prometedores, arrojando valores elevados en todas las medidas de rendimiento del sistema. En términos de AUC un 96,6% y un 85.76%, respectivamente, Tabla 2a. Se demuestra, pues, que esta RNA es una herramienta computacional adecuada para el diagnóstico diferencial de EA frente al DCL. También reafirman al carácter ontogénico e híbrido, como la alternativa más apropiada y fiable en la compleja tarea del diagnóstico precoz y diferencial de la EA.

La arquitectura SuperGNG, (de las siglas en inglés Supervised Reconfigurable Growing Neural Gas) (Cabrera-León et al, 2023a), es una red neuronal ontogénica monolítica, y también híbrida, en cuanto al uso de distintos procesos de aprendizaje no supervisado y supervisado, presente en la misma.

SuperGNG, tiene la capacidad de refinar todo el proceso realizado por la GNG. Un elemento importante para este proceso son los componentes conectados, que son subgrafos que puede ser considerados clusters, y las etiquetas. Las etiquetas se asocian a las neuronas, incorporando esta información a las mismas, no modificándose con ellas las definiciones

formales de las funciones de propagación, activación y de salida de la red. Asimismo, cada componente conectado, cada cluster, adquiere la etiqueta más común, según el método SMV, asociada a las unidades que lo forman. Tales etiquetas se utilizarán durante la fase final de "ajuste de los límites entre clases", a través de eliminación y reconexión de aristas del grafo que se va creando. Este ajuste fino genera la clasificación o detección buscada.

El rendimiento de esta arquitectura presenta un eficiencia ligeramente superior a la de la MyGNG, en los dos problemas de diagnóstico precoz de la EA afrontados. Así, alcanza una AUC = 96.7% para el problema DCL-EA y una AUC = 87,73% para el caso de diagnóstico diferencial, CN-DCL-EA, Tabla 5a y 5b, respectivamente. El índice de utilidad clínica es también excelente, del 96%, para el diagnóstico precoz, presentando, para el diagnóstico diferencial, un valor más cercano al de la MyGNG, Tabla 5b.

DCL-EA	Redes neuronales artificiales ontogénicas	
	MyGNG	SuperGNG
AUC	96.6%	96.7%
Exactitud	90.71%	97.98%
Sensibilidad	93.62%	97.98%
Especificidad	84%	97.98%
CUI+	87.22%	96%
CUI-	72.1%	96%

(a)

CN-DCL-EA	Redes neuronales artificiales ontogénicas	
	MyGNG	SuperGNG
AUC	85.76%	87.73%
Exactitud	86.3%	83.64%
Sensibilidad	90.18%	83.64%
Especificidad	80.36%	91.82%
CUI+	74.42%	69.99%
CUI-	73.05%	84.32%

(b)

Tabla 5. Medidas de Rendimiento de las arquitecturas MyGNG y SuperGNG para el (a) diagnóstico precoz y el (b) diferencial.

Nuestra propuesta, es comparable e incluso superior, en rendimiento y en utilidad clínica, al estado del arte, Tabla 6 y Tabla 7. Además de por su mejor desempeño para ayuda al diagnóstico clínico de demencias, las dos arquitecturas ontogénicas MyGNG y SuperGNG también superan al estado del arte actual, puesto que su complejidad computacional es interesantemente menor que las existentes, ya que suelen ser redes neuronales profundas

así como ensamblados neuronales centrados, también, en aprendizaje profundo y alcanzar resultados comparables e incluso superiores en calidad. Por otro lado, con nuestras arquitecturas, especialmente la SuperGNG, hemos alcanzado un conjunto de criterios diagnósticos y factores de riesgo, mínimo para el diagnóstico precoz de la EA con alta fiabilidad.

Tareas de clasificación	Conjuntos de datos	Atributos	Métodos	Resultados
DCL-EA	ADNI; OASIS-1, OASIS-2; IXI: 1365 CN, 1365 DCL, 1365 EA	3D-MRI	CNN	0.98 ac
	ADNI-2: 186 CN, 178 DCLte 158 DCLta, 146 EA	FDG-PET, APOE, 2 demográfico, 1 test	MLP; Deep MLP ; SVM; SGD; GNB	DCL-EA 0.88 se, 0.9 F1, 0.92 pr DCLte-EA 0.87 se, 0.86 F1, 0.86 pr DCLta-EA 0.8 se, 0.78 F1, 0.76 pr
	ADNI: 315 CN, 297 DCL, 221 EA	MRI	THS-GAN+CNN	0.86 ex, 0.89 se, 0.85 AUC
	ADNI: 60 CN, 97 DCL, 43 EA	MRI	CNN; CNN+SVM; CNN+kNN; CNN+RF; CNN+iterated RF	0.92 ex, 0.92 se, 0.92 es, 0.63 F1, 0.92 pr, 0.62 MCC
	ADNI: 627 CN, 672 DCL, 252 EA	sMRI, DTI	CNN; CNN ensemble MyGNG	0.7 ex, 0.73 se, 0.68 es, 0.71 exb
	ADNI-2: 345 DCL, 150 EA	6 tests	SuperGNG	0.91 ex, 0.94 se , 0.84 es, 0.93 pr, 0.97 AUC
ADNI-2: 345 DCL, 150 EA	6 tests		0.98 ex, 0.97 exb, 0.98 se , 0.98 es, 0.98 F1, 0.98 pr, 0.97 AUC	

Tabla 6. Muestra del estado del arte de métodos de computación neuronal para la ayuda al diagnóstico de la detección de la EA frente al DCL. **Acrónimos:** DCLta (DCL tardío); DCLte (DCL temprano); F1 (F1 score); es (especificidad); ex (exactitud); exb (exactitud balanceada); se (sensibilidad); pr (precisión)

Conclusiones y Tendencias Futuras

A lo largo de este discurso hemos analizado y demostrado, cómo trastornos neurocognitivos, en particular la EA, podrían estudiarse a través de diferentes enfoques computacionales, dentro del marco de la Neurociencia Computacional.

Podemos concluir que nuestros sistemas inteligentes de ayuda a la decisión clínica, basados en arquitecturas neuronales ontogénicas, supondrán una importante contribución en la ayuda al diagnóstico médico de las demencias, al proporcionar una alta eficacia en el diagnóstico temprano de la EA. Esto, además, permitirá el diseño de estrategias farmaco-

terapéuticas en momentos incipientes de la enfermedad, lo que ayudará a contener y estabilizar el flujo de la neuropatología, así como optimizar el tratamiento, constituyendo, todo ello, un paso crucial para mejorar la calidad de vida del paciente. Asimismo, estos nuevos instrumentos diagnósticos podrían utilizarse en todos los ámbitos sanitarios, incluyendo instituciones sociosanitarias, y ello contribuirá a paliar el grado de infradiagnóstico actualmente existente.

Tareas de clasificación	Conjuntos de datos	Atributos	Métodos	Resultados
CN-DCL-EA	ADNI-1: 230 CN, 411 DCL, 200 EA	MRI	3D-CNN	0.61 ex, 0.63 se, 0.59 pr
	ADNI: 226 CN, 157 DCLe, 389 DCL, 205 DCLp, 190 EA	MRI, PET, SNP	DNN ; SAE+SVM; SVM	CN-DCL-EA 0.65 ex CN-DCLte-DCLta-EA 0.53 ex
	ADNI: 60 CN, 97 DCL, 43 EA	MRI	CNN; CNN+SVM; CNN+kNN; CNN+RF; CNN+iterated RF	0.89 ex, 0.89 se, 0.89 es, 0.6 F1, 0.89 pr, 0.6 MCC
	ADNI-1: 200 CN, 200 DCL, 200 EA	sMRI, PET	CNN; CNN+RVFL; CNN+ensemble RVFL+RVFL	0.97 ex, 1 se, 0.97 es, 0.94 pr
	PRCV 2021 challenge: 781 CN, 1148 DCL, 671 EA	Mediciones MRI	MAMLP ; CNN; RNN; RCNN	0.67 ex, 0.67 se, 0.68 F1, 0.68 pr
	ADNI-1: 229 CN, 402 DCL; 188 EA	CSF, medición MRI, 2 tests, edad	MyGNG	0.86 ex, 0.9 se, 0.8 es, 0.82 pr, 0.86 AUC
ADNI-1: 229 CN, 402 DCL; 188 EA	CSF, medición MRI, 2 tests, edad	SupergNG	0.84 ex, 0.84 se, 0.92 es, 0.84 pr, 0.88 AUC	

Tabla 7. Muestra del estado del arte de métodos de computación neuronal para la ayuda al diagnóstico diferencial de la EA **Acrónimos:** DCLe (DCL estable); DCLp (DCL progresivo); DCLta (DCL tardío); DCLte (DCL temprano); F1 (F1 score); es (especificidad); ex (exactitud); exb (exactitud balanceada); MCC (coeficiente de correlación de Mathews); se (sensibilidad); pr (precisión)

Desde la perspectiva de los criterios diagnósticos, nuestra propuesta está en total consonancia con la práctica clínica. En ella, la mayoría de los datos consisten en la historia clínica de los pacientes, antecedentes familiares, evaluaciones cognitivas y funcionales, los típicos análisis de sangre y datos sociodemográficos. La neuroimagen, aunque muy cuantitativa, se debe realizar solo si hay suficientes indicios de deterioro cognitivo que lo justifiquen, o para ayudar a distinguir tipos de demencia. De hecho, los sistemas inteligentes de ayuda al diagnóstico precoz de la EA desarrollados, sólo necesitan un reducido conjunto

de escalas neuropsicológicas comunes, para alcanzar un diagnóstico rápido y fiable, y en algún caso, se reduce el dato usado a sólo uno o varios de los ítems que conforman la escala cognitiva, funcional o instrumental.

La mayoría de estos ´datos, que no son imágenes, pueden recogerse fácilmente de forma longitudinal y en grandes cantidades (big data), lo que, a su vez, permitiría mejor comprensión de la enfermedad y de su progresión. No obstante, siempre teniendo en consideración sus mayores inconvenientes, que son, la falta de herogeneidad entre los mismos, y la existencia de datos faltantes, aspecto tratado también por nuestros sistemas inteligentes propuestos.

La tendencia futura estará esencialmente centrada, por un lado, en el desarrollo de modelos de computación inteligente que ayuden a avanzar en el conocimiento de la EA , y por otro en la aplicación clínica directa de los sistemas inteligentes de ayuda a la toma de decisiones basados en computación neuronal. Para esto, los índices de sensibilidad y especificidad son especialmente significativos, dadas las importantes consecuencias de los diagnósticos erróneos. Este aspecto es inherente a nuestros modelos.

Los sistemas inteligentes de ayuda a la toma de decisiones clínicas, aún no se han adoptado de forma generalizada en las vías actuales de atención a la demencia (S. Khairat et al., 2018), existiendo importantes desafíos que contemplar, como su falta de pragmatismo y realismo para aplicaciones directas en entornos clínicos de atención primaria o especializada, así como la desconfianza, en su uso, por parte del ámbito clínico.

Lo ideal para el desarrollo futuro de estos sistemas inteligentes, sería el uso de lo que denominamos “sistemas computacionales con habilidades propias del cerebro”. Para que esto fuera totalmente cierto, sería deseable que incorporen procesos de aprendizaje generales, y no específicos, como los que actualmente existen. Esto permitiría que el sistema pudiera enfrenarse a situaciones muy diversas y diferentes. Así, un sistemas inteligente de ayuda a la toma de decisiones clínicas sería capaz de tomar una decisión no solo para el diagnóstico de la EA, sino para, por ejemplo, cualquier neuropatología. Esto sería posible si tuviese la capacidad de interacción inversa con el medio, con los conceptos aprendidos y acumulados a corto y a largo plazo y tuviese la capacidad de manejar la incertidumbre. Todo esto sí les facultarían como “sistemas inteligentes con habilidades propias del cerebro”, ya

que estaría incorporando aquella capacidad que en gran medida caracteriza la inteligencia humana “la capacidad de adaptación”.

Finalmente podemos decir que para resolver las cuestiones aún abiertas en el ámbito del diagnóstico y pronóstico de la EA, quizá también sea preciso, conocer mejor las necesidades y los retos de, esencialmente, los pacientes y los clínicos. Para ello es ineludible abordar esta tarea desde la medicina transnacional y la personalizada. Y es ahí donde estaremos, con nuestra computación, nuestro deseo de ser participes en alcanzar mejores cotas de calidad de vida en nuestra sociedad y nuestro amor por la investigación, trabajando en este camino tan desafiante.

Reflexión Final y Agradecimientos

Y permítanme decirles, que todo lo que he compartido con ustedes esta tarde, no es fruto ni del trabajo de un día, ni del trabajo y esfuerzo de una persona sola. Es fruto de un estilo de vida y de muchas personas que han estado, y otras que aún están, conmigo. Desde mis maestros, mis colaboradores, tanto nacionales como internacionales y mis grandes sostenedores, como son mis colaboradores más cercanos, los miembros de la Unidad de Investigación de “Neurociencia Computacional” (COMCIENCIA) en el IUCES, en nuestra ULPGC. Estos investigadores que también entienden la investigación como un reto constante, enriquecedor y exigente de gran sacrificio. Sin ellos, el camino seguro no hubiera sido este, Gracias de verdad a todos.

Y no puedo finalizar sin continuar practicando esa máxima que mi Padre siempre tenía en su boca y en su vida: “Es de bien nacidos ser agradecidos” y ahora, a los primeros que quiero decir Gracias es a mis Padres, que se que están, y que fueron quienes me enseñaron a transitar por la vida como lo hago, a perseguir mis sueños y a llevar como compañeros de viaje el amor por lo que hago, la honradez y el esfuerzo. Gracias a mis grandes protectores y mayores valedores, mi hija Carmen Paz y Pepe Juan, mi marido y compañero de viaje, ustedes hacen que nuestra vida sea un viaje emocionante. Gracias a mis hermanas, los espejos en los que me miro a diario, y gracias a toda mi familia por su apoyo y animo constante y cariñoso, y a todos ustedes por su amistad y por acompañarme en día tan especial.

MUCHAS GRACIAS!

REFERENCIAS

- Atwood, H.L., Wojtowicz, J.M. Silent synapses in neural plasticity: current evidence. *Learning & Memory* 6, pp: 542-571, 1999
- D.A. Bennett, "Alzheimer's disease and other dementias." in *Neurology for the Non-Neurologist*, Weiner, W.J., Goetz, C.G., Eds. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999, pp. 233-243
- X. Ding, M. Bucholc, H. Wang, D.H. Glass, H. Wang et al. (2018) A hybrid computational approach for efficient Alzheimer's disease classification based on heterogeneous data. *Sci. Rep.*, 8(1), 9774
- E. Drummond, T. Wisniewski (2017) Alzheimer's disease: Experimental models and reality. *Acta Neuropathol.*, 133(2), 155-175
- Pablo Fernández López; Estudio Computacional de la Difusión del Óxido Nítrico y sus Implicaciones en los Procesos de Comunicación Celular, Aprendizaje y Memoria: Modelos y Teorías; Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2014
- Pablo Fernández López, Patricio García Báez and Carmen Paz Suárez Araujo; Nitric Oxide Diffusion and Multi-compartmental Systems: Modeling and Implications; *Lecture Notes in Computer Science (LNCS)*, Vol. 9491;1-9; 2015
- Pablo Fernández-López 1 , Patricio García Báez 2 , Ylermi Cabrera-León 1 , Aleš Procházka 3 , Carmen Paz Suárez-Araujo; Modeling the implications of nitric oxide dynamics on information transmission: An automata networks approach; *AIMS Mathematics*, 2023, Volume 8, Issue 12: 30142-30181. doi: 10.3934/math.20231541
- E. Fiesler and R. Beale, Eds., *Handbook of Neural Computation*, ser. Computational Intelligence Library. Taylor & Francis, 1997
- M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician," *Journal of psychiatric research*, vol. 12, pp. 189-198, 1975.
- Fritzke B (1995) A Growing Neural Gas Network Learns Topologies. *Advances in neural information processing systems* pp 625–632
- Fritzke, B. 1997. "Unsupervised Ontogenic Networks". In *Handbook of Neural Computation*, Computational Intelligence Library, pp. 16. Taylor & Francis.
- S.A. Gale, D. Acar, K.R. Daffner (2018) Dementia. *Am. J. Med.* 131(10),1161-1169.
- García Báez, P., Suárez Araujo, C.P., Fernández Viadero, C., Regidor García, J., Automatic Prognostic Determination and Evolution of Cognitive Decline using Artificial Neural Networks; *Lectura Notes in Computer Science (LNCS)*; Volume: 4881; pp: 898 – 907; 2007
- P. García Báez, M.A. Pérez del Pino, C. Fernández Viadero, C.P. Suárez Araujo, "Artificial Intelligent Systems Based on Supervised HUMANN for Differential Diagnosis of Cognitive Impairment: Towards a 4PHCDS" in *Bio-Inspired Systems: Computational and Ambient Intelligence*, Bajo, J., Ramírez, J., Álvarez, I., Pomares, H., Eds. : Springer, 2009, pp. 981-988.
- Patricio García Báez, Carmen Paz Suárez Araujo, Carlos Fernández Viadero, Ales Procházka; Differential Diagnosis of Dementia using HUMANN-S Based Ensembles; In *Recent Advances in Intelligent Engineering Systems; LNCS* (2012) 378; 305 – 324

- Hanns Hippus & Gabriele Neundörfer (2003) The discovery of Alzheimer's disease, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5:1, 101-108
- Hrycej, T. Modular learning in neural networks. John Willey Sixth-Generation Series, 1992
- S.C. Katz, A.B. Ford, R.W. Moskowitz, "Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function," *JAMA*, vol. 185, pp. 914-919, 1963.
- S. Khairat, D. Marc, W. Crosby and A. A. S. Sanousi (2018) Reasons for physicians not adopting clinical decision support systems: Critical analysis. *JMIR Med. Inform.*, vol. 6, no. 2, p. e24.
- Kohonen, T. Self-Organizing maps, 2nd ed., Springer Series in Information Sciences, 1997
- D. Koller, N. Friedman, Probabilistic Graphical Models: Principles and Techniques, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England, 2009.
- M.P. Lawton, E.M. Brody, "Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living," *Gerontologist*, vol. 9, pp. 179-186, 1969
- F.I. Mahoney, D. Barthel, "Functional evaluation: The Barthel Index," *Maryland State Medical Journal*, vol. 14, pp. 61-65, 1965
- B. Reisberg, "Functional Assessment Staging (FAST)," *Psychopharmacology Bulletin*, vol. 24, pp. 653-659, 1988
- Small, S.A., Duff, K., 2008. Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron* 60, 534e542
- Sosa-Marrero A, Cabrera-León Y, Fernández-López P, et al (2021) Detection of Alzheimer's Disease Versus Mild Cognitive Impairment Using a New Modular Hybrid Neural Network. In: Rojas I, Joya G, Catala A (eds) *Advances in Computational Intelligence*. Springer International Publishing, Cham, Lecture Notes in Computer Science, pp 223–235
- C.P. Suárez Araujo; Neurociencia y computación neuronal: una perspectiva; In: *Neurociencia y computación neuronal*; 251-267; 1996
- C. P. Suárez Araujo, P. García Báez and C. F. Fernández Viadero, "GaNE: A new gating neural ensemble for automatic assessment of the Severity Level of Dementia using neuropsychological tests," 2010 Fifth International Conference on Broadband and Biomedical Communications, Malaga, Spain, 2010, pp. 1-6, doi: 10.1109/IB2COM.2010.5723615.
- C.P. Suárez Araujo; P. Fernández López; P. García Báez and J. Regidor García; Study of the Nitric Oxide Effect in the Hebbian Learning: Towards a Diffusive Hebb's Law; *Lecture Notes in Artificial Intelligence*, Vol. 3696; 247 – 253; 2005
- Suárez-Araujo C.P., Fernández-López P., García-Báez P.; ANDINO: Automata Network Model for the Diffusion of Nitric Oxide; In: *Proceedings of IEEE 12th International Symposium on Computational Intelligence and Informatics-IEEE Explorer*; 11-16; 2011
- Talavera Cuevas, E., Condes Lara, M., Martínez Lorenzana G., Aspectos sobre las funciones del óxido nítrico como mensajero celular en el sistema nervioso central. *Salud Mental* [on line]. (2003), 26(2), 42-50. ISSN: 0185-3325
- Wong-Lin, K., Sanchez Bornot, J., McCombe, N., Kaur, D., McClean, P., Zou, X., Youssofzadeh, V., Ding, X., Bucholc, M., Yang, S., Prasad, G., Coyle, D., Maguire, L., Wang, H. . HY., Wang, H., Atiya, N., & Joshi,

A. (2020). Computational Neurology: Computational Modeling Approaches in Dementia. In O. Wolkenhauer (Ed.), *Systems Medicine: Integrative, Qualitative and Computational Approaches* (1 ed., Vol. 2, pp. (81-89). Elsevier <https://www.elsevier.com/books/systems-medicine/wolkenhauer/978-0-12-816077-0>

Yao X, Yan J, Ginda M, et al., Mapping longitudinal scientific progress, collaboration and impact of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. PLOS ONE 12(11):e0186095; 2017

X. Zou, D. Coyle, K. Wong-Lin, L. Maguire (2011) Computational study of hippocampal-septal theta rhythm changes due to β -amyloid-altered ionic channels. PLoS One, 6(6), e21579.

X. Zou, D. Coyle, K. Wong-Lin, L. Maguire (2012) Beta-amyloid induced changes in A-type K⁺ current can alter hippocampo-septal network dynamics. J. Comput. Neurosci., 32(3), 465-477.