

Inteligencia artificial en neurología

David Ezpeleta

Resumen

El concepto de inteligencia artificial (IA) surgió a mediados de los años 1950. Se define como la capacidad de entornos digitales para realizar tareas habitualmente asociadas con seres inteligentes. La IA ha emulado desde sus orígenes al sistema nervioso, y se siguen desarrollando aplicaciones de fuerte inspiración biológica, como el aprendizaje profundo o el procesamiento del lenguaje natural. La medicina no es ajena a estos avances y el uso de la IA es creciente, en especial en el campo de las enfermedades del sistema nervioso, solo por detrás de las neoplasias. Destacan las aplicaciones de la IA en el procesamiento y el análisis de datos radiológicos y anatomopatológicos, el diagnóstico clínico y por la imagen, el estudio de factores pronósticos/predictivos y la optimización de decisiones terapéuticas. Este artículo revisa someramente algunos trabajos sobre IA y tecnologías relacionadas aplicadas a nuestra especialidad.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Neurología. Aprendizaje automático. Aprendizaje profundo. Ciberdiagnóstico.

Abstract

The concept of artificial intelligence (AI) was coined in the mid-50s. It is defined as the ability of digital environments to perform tasks usually associated with intelligent beings. AI has emulated the nervous system from its origins and applications of strong biological inspiration continue to be developed, such as deep learning or natural language processing. Medicine is not alien to these advances and the use of AI is growing, especially in the field of diseases of the nervous system, only behind neoplasms. The applications of AI in the processing and analysis of radiological and anatomopathological data, clinical and imaging diagnosis, the study of predictive/predictive factors and the optimization of therapeutic decisions stand out. This article briefly reviews some papers on AI and related technologies applied to our specialty. (Kranion. 2018;13:36-40)

Corresponding author: David Ezpeleta, neuroezpeleta@gmail.com

Key words: Artificial intelligence. Neurology. Machine learning. Deep learning. Cyberdiagnosis.

*We're charging our battery
And now we're full of energy
...
We're functioning automatic
And we are dancing mechanic
...
Ya tvoy slugá (I'm your servant)
Ya tvoy rabótnik (I'm your worker)
We are programmed just to do
Anything you want us to
We are the robots, we are the robots
The Robots. Kraftwerk
(The Man-Machine, 1978)*

INTRODUCCIÓN

El cerebro humano conectado ya no pesa 1350 gramos. Hemos dejado de ser propietarios de parte de nuestra información, que ahora compartimos con discos duros, Internet, dispositivos electrónicos y la nube, pero podemos acceder a ella de forma prácticamente instantánea. Tenemos un exocerebro digital. Si se piensa, lo único que nos diferencia en esencia de un cibernético es que, a fecha de hoy, no disponemos de una interfaz cerebro-máquina física, íntima y obvia.

Durante las décadas de 1940 y 1950 fue cristalizando la posibilidad de crear un cerebro digital, y a mediados de los años 1950 surgió el concepto de «inteligencia artificial» (IA) y se auguró que las máquinas adquirirían capacidades que en muchos aspectos superarían a la inteligencia humana. La principal inspiración fue, lógicamente, el cerebro humano y el creciente conocimiento sobre el funcionamiento de la unidad neuronal en forma de impulsos eléctricos, su frecuencia o su ausencia, un remedo biológico del sistema binario de ceros y unos, que es la numeración natural en computación. Los ulteriores avances en neurociencias fueron confirmando y sofisticando este hecho, y se desarrollaron sistemas de computación basados en redes neuronales artificiales cada vez más complejos, desde los primeros perceptrones y perceptrones multicapa hasta, por ejemplo, los actuales sistemas de aprendizaje profundo mediante redes neuronales convolucionales a modo de campos receptivos, parecidos a la organización neuronal de la corteza visual primaria. Otros desarrollos digitales relacionados con el lenguaje, el razonamiento lógico y la emulación de otras funciones cognitivas humanas han seguido esta norma de inspiración biológica.

Parte de la cognición humana se está delegando progresivamente en las máquinas; piénsese, por ejemplo, en aspectos relacionados con el cálculo, el lenguaje, la memoria, el reconocimiento visual, la toma de decisiones e incluso la creatividad. Las nuevas tecnologías, y en especial la IA, deben devolvernos este préstamo en forma de beneficios para la persona y la sociedad según criterios de necesidad, utilidad, oportunidad, eficacia, eficiencia, seguridad, privacidad, ética y humanismo. Estos límites deben ser cuidadosamente observados con el objetivo de evitar escenarios indeseables e incluso distópicos¹.

El catálogo de nuevas tecnologías y sus ámbitos de aplicación es creciente y posiblemente exponencial. Entre ellos destaca la medicina, disciplina históricamente reacia al cambio a la que parece haber llegado su turno^{2,3}. La neurología, especialidad de gran complejidad que trabaja con la incertidumbre a diario, se está sumando a esta (r)evolución. Los

desarrollos de IA en enfermedades del sistema nervioso ocupan en la actualidad el segundo puesto en relación con otras especialidades, solo por detrás de las neoplasias⁴. Este artículo revisa someramente algunos trabajos sobre IA y tecnologías relacionadas aplicadas a nuestra especialidad.

DEFINICIÓN DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Una definición genérica de IA sería la capacidad de diferentes entornos digitales, como ordenadores y robots controlados por ordenador, para realizar tareas habitualmente asociadas con seres inteligentes. Se habla de IA débil (o estrecha), que *parece* inteligente, y de IA fuerte (o general), que *es* inteligente e iguala o mejora a la inteligencia humana. Los desarrollos actuales se basan en IA débil, que necesita un enorme apoyo humano proveniente de las matemáticas, la informática, la ingeniería, la lingüística, la medicina (en nuestro ámbito), la psicología e incluso la filosofía. Los sistemas de IA fuerte con consciencia, con capacidad de crear otras inteligencias artificiales sin apoyo humano, son a fecha de hoy un objetivo teórico, pero alcanzable, según muchos expertos, en cuestión de décadas. Este punto de inflexión se ha denominado «singularidad tecnológica». Se ha desarrollado un sistema de IA «psicópata» como aviso⁵. Las máquinas harán lo que les enseñemos, o no.

Probablemente, muchas de las investigaciones que en medicina y otras disciplinas dicen utilizar sistemas de IA no lo hacen. El análisis de datos masivos (*big data*) hace minería de datos y no sería IA, pero sí su combustible principal: los datos. La detección de patrones, la automatización de procesos y los algoritmos estándar de buscadores y redes sociales tampoco serían IA. El aprendizaje automático (*machine learning*), el aprendizaje profundo (*deep learning*) y otras técnicas son la base de la IA, y pueden considerarse como tal siempre que posibiliten a los ordenadores la simulación eficaz de funciones inteligentes humanas.

APLICACIONES DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN NEUROLOGÍA

Cualquier aspecto de la neurología y su práctica clínica es susceptible de ser investigado y analizado con técnicas de IA. Como se ha dicho más arriba, todo este potencial debería guiarse, entre otros, por criterios de necesidad, utilidad y oportunidad, buscando minimizar la incertidumbre diagnóstica, armonizar la variabilidad de la práctica clínica y personalizar de forma óptima las decisiones terapéuticas y sus indicaciones. Por contra, adelantarse décadas al diagnóstico de enfermedades que

luego serán devastadoras y para las que ahora no disponemos de tratamientos eficaces puede ser inoportuno. Se comentan a continuación algunas aplicaciones de la IA en neurología que nos han parecido significativas.

Cefaleas

Pagán, et al.⁶ (grupo de trabajo en el que participan neurólogos del Hospital de la Princesa, de Madrid) han desarrollado un modelo de predicción de crisis de migraña en pacientes ambulatorios mediante la monitorización de variables hemodinámicas recogidas con sensores corporales, que ha empleado un subproceso de *machine learning* en la gestión los datos. Siirtola, et al.⁷ han comunicado un enfoque similar. Que esto pueda ser una realidad clínicamente útil en los sujetos migrañosos no experimentales mediante el uso de dispositivos portables, como un reloj inteligente con los adecuados sensores, es claramente factible. Chong, et al.⁸, con técnicas de *machine learning*, han conseguido diferenciar migrañosos y controles con un razonablemente alto grado de precisión estudiando la conectividad cerebral en estado de reposo por resonancia magnética (RM) funcional⁸, lo que allana el camino hacia la búsqueda de biomarcadores en esta y otras enfermedades paraclínicamente invisibles. Otros autores, usando técnicas de IA que simulan el sistema inmunitario mediante procesos de discriminación, aprendizaje y memoria, han conseguido un grado de precisión de «apenas» el 71% en el diagnóstico de las principales cefaleas primarias⁹. Un sistema de IA llamado SOPHIA parece ser capaz de diagnosticar cefaleas con una precisión equivalente a la de un neurólogo^{10,11}. SOPHIA utiliza procesamiento del lenguaje natural de las historias clínicas. Los autores han comunicado que SOPHIA diferencia cefaleas primarias de secundarias con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 92%, superando a los neurólogos (sensibilidad del 83,5% y especificidad del 86,5%)¹⁰.

Ictus

Los estudios publicados abarcan prácticamente todos los aspectos de la enfermedad, como detección precoz y diagnóstico, neuroimagen asistida por *machine learning*, decisión del tratamiento y predicción de su resultado, evaluación pronóstica y rehabilitación^{4,12}. Los estudios con técnicas de IA en neuroimagen son habituales en el ictus, en otras enfermedades neurológicas y, en general, en enfermedades cuyo diagnóstico se basa en la interpretación de imágenes o de registros gráficos. Los objetivos de estos estudios son diversos, desde el cálculo del tiempo de evolución del ictus cuando

la hora de inicio no se conoce hasta el análisis automático de numerosos parámetros neurorradiológicos en tomografía computarizada, RM, RM funcional, DWI, etc. Lee, et al.¹³ han revisado recientemente estas aplicaciones en el ictus, entre las que destacamos las siguientes: segmentación automática del área de lesión en el ictus isquémico y la hemorragia cerebral, valoración de la escala ASPECTS, predicción de la hemorragia intracraneal sintomática tras trombólisis, predicción de la mortalidad a largo plazo de malformaciones arteriovenosas tras tratamiento endovascular, y predicción de la discapacidad motora meses después del ictus, en general con resultados no inferiores, comparables o mejores que con la evaluación tradicional¹³.

Epilepsia

Los trabajos relacionados con la epilepsia son también numerosos, y entre ellos destacan los concernientes al análisis automático e integrado de la semiología crítica, la actividad eléctrica cerebral, la localización de las zonas de inicio de crisis en epilepsias focales y la predicción del resultado neuroquirúrgico¹⁴⁻¹⁶. Ahmedt-Aristizabal, et al.¹⁶ han revisado las posibilidades del *deep learning* en la integración de datos semiológicos (vídeo-análisis de los movimientos corporales y de la expresión facial), electroencefalográficos y anatómicos (neuroimagen) con el propósito de agilizar la clasificación de las epilepsias, localizar áreas y redes epileptogénicas, y reducir los actuales márgenes de error. Se trata de un enfoque multimodal y complejo cuyo desarrollo es todavía incipiente. Por otro lado, al igual que en la migraña, se está trabajando en una cuestión de gran relevancia: la predicción de las crisis epilépticas o, al menos, la determinación de los periodos de tiempo en que este riesgo es mayor¹⁷.

Demencias y trastornos del movimiento

Se está trabajando en todos los ámbitos imaginables. Además de los desarrollos que aplican IA a la predicción de la conversión de deterioro cognitivo ligero a demencia, al diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer por biomarcadores y al análisis automatizado multimodal de imagen estructural, metabólica y molecular¹⁸, destacamos las enormes posibilidades clínicas que tiene el análisis del lenguaje y el habla, los movimientos de la mano y la muñeca, la marcha y la postura, mediante sensores asistidos por IA que pueden estar en lugares tan comunes como teléfonos móviles, relojes inteligentes o el teclado y el ratón de nuestro ordenador. Por ejemplo, Hernández-Domínguez, et al.¹⁹ han desarrollado una metodología que evalúa el rendimiento de pacientes sometidos a una prueba

de descripción de imágenes mediante análisis automático con *machine learning* de variables métricas lingüísticas y fonéticas. Comparando sujetos con deterioro cognitivo ligero, con enfermedad de Alzheimer y controles sanos, la herramienta se correlaciona bien con el grado de deterioro. En teoría, un teléfono que monitorice nuestro lenguaje podría ponernos sobre aviso de si estamos desarrollando una enfermedad neurológica o psiquiátrica. Las mismas consideraciones cabe hacer en relación con el análisis de la escritura. Estos avances abren la posibilidad de que la evaluación cognitiva o psicopatológica pueda realizarse en el futuro mediante IA²⁰.

Se han publicado estudios sobre detección precoz de trastornos psicomotores en la enfermedad de Parkinson y en sujetos sanos según la forma en que se escribe en pantallas táctiles y teclados de ordenador, con destacada participación de autores españoles²¹⁻²⁴. Los trabajos sobre análisis del temblor, el movimiento, la marcha y la postura mediante sensores también son relevantes, y sus aplicaciones a corto plazo resultan obvias y de muy bajo coste.

Ataxias y enfermedades neuromusculares

La complejidad, la rareza y la heterogeneidad clínica y genética de muchas enfermedades degenerativas y neuromusculares de niños y adultos hacen que su estudio con ayuda de técnicas de IA sea particularmente necesario. La aplicación de tecnología *big data* y de IA a proyectos como RADIAL (*Recessive Ataxias Ranking Differential Diagnosis Algorithm*)^{25,26} o hipertextos como *Neuromuscular Home Page*²⁷ aumentaría su potencia y alcance.

Enfermedades desmielinizantes

En la esclerosis múltiple se ha aplicado IA para la clasificación de la enfermedad²⁸, la predicción de su curso²⁹, la valoración de la marcha³⁰ y la búsqueda de fármacos en formas progresivas³¹, entre otras áreas. En relación con la investigación de tratamientos y ensayos clínicos, ha llamado nuestra atención las por ahora tímidas menciones a grupos placebo virtuales^{32,33}. Estos grupos placebo virtuales son métodos matemáticos-estadísticos que integran datos de miles de pacientes y permitirían generar grados de evidencia sobre fármacos y otras intervenciones similares a los ensayos controlados aleatorizados estándar, pero comparando pacientes tratados con grupos placebo virtuales modelados en grandes bases de datos, prescindiendo de grupos placebo reales³³. El desarrollo de grupos placebo virtuales solucionaría muchos aspectos éticos relacionados con la investigación de fármacos en la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurológicas, pero en la práctica no dejan de ser controles

históricos y su verdadero potencial teórico está por demostrar³⁴.

Neurooncología

Tiwari, et al.³⁵ han estudiado las características radiómicas (rasgos distintivos cuantitativos de imágenes médicas obtenidos mediante algoritmos de caracterización de datos) de tumores y metástasis cerebrales con el objetivo de diferenciar la recurrencia tumoral de la radionecrosis en secuencias de RM habituales (T1-gadolinio, T2 y FLAIR). Un sistema de clasificación entrenado (máquina de soporte vectorial) fue más preciso (identificó 12 de 15 estudios correctamente) que dos neurorradiólogos (7 y 8 de 15). Otros autores han evaluado el potencial pronóstico del estudio radiómico del edema perilesional. Xie, et al.³⁶ han utilizado IA (clasificación morfológica objetiva mediante una red neuronal convolucional) en el diagnóstico histopatológico automático de tumores cerebrales, con resultados similares a los de neuropatólogos expertos. La estandarización de esta tecnología permitiría, por ejemplo, disponer de un servicio de segunda opinión electrónica experta vía web por computación en la nube con resultados prácticamente inmediatos³⁶.

Trastornos de la vigilia y del sueño

La aplicación de la IA en este grupo es particularmente atractiva. El abanico de posibilidades es amplísimo, desde sistemas multimodales que integren el máximo número de datos clínicos y de laboratorio posible hasta simplificaciones que permitan el diagnóstico de los insomnios o del síndrome de apneas del sueño, o determinar los estadios del sueño mediante la monitorización domiciliar de uno o dos canales de electroencefalografía o electrocardiografía³⁷⁻³⁹. Que los dispositivos móviles o portables, con apoyo de una mínima transducción y la IA adecuada, demuestren su sensibilidad y especificidad de forma consistente parece ser cuestión de poco tiempo.

Técnicas diagnósticas

Como puede inferirse de todo lo expuesto, las técnicas basadas en registros, fotografías e imágenes neurológicas son muy atractivas para la aplicación de IA. De hecho, no son raras las noticias acerca de «triumfos» de la IA frente a la interpretación humana de pruebas objetivas como, por ejemplo, la fundoscopia (diagnóstico de la retinopatía diabética) y la dermatoscopia (diagnóstico del melanoma). Existen publicaciones sobre aplicaciones de la IA en la interpretación de pruebas neurofisiológicas, neurorradiología, neuropatología,

electroencefalografía, electrocardiografía, Doppler carotídeo y otras técnicas. Hay augures que han advertido sobre una progresiva cesión de responsabilidad y capacidad de decisión a los algoritmos inteligentes, y que incluso vaticinan profesiones en riesgo. Es más sensato pensar, sin embargo, que estas herramientas mejorarán el procesamiento de las imágenes y ayudarán a los especialistas en el diagnóstico y la toma de decisiones, cuyo trabajo será más preciso y eficiente⁴⁰.

CONSIDERACIONES FINALES

Las aplicaciones de la IA en neurología no son ciencia ficción. Muchas de las referencias recogidas en la bibliografía de este trabajo corresponden a revistas de informática médica y bioingeniería, pero cuentan con la necesaria colaboración de clínicos y otros especialistas. Con frecuencia se trata de trabajos de viabilidad y pruebas de concepto, pero los resultados comunicados son muy elocuentes.

Hay muchos sistemas de IA y no todos necesitan la potencia de procesamiento con que cuentan IBM Watson Health y las áreas de salud de Microsoft, Amazon o Alphabet/Google y sus compañías derivadas Verily, Calico y DeepMind. Con buenas ideas, algunos programas de código abierto y la estrecha colaboración entre médicos y científicos de datos las posibilidades son enormes. En nuestro país contamos con neurólogos cuyas empresas y desarrollos –Savana, Mendelian, Leuko o neuroQWERTY– trascienden fronteras. Se trata de verdadera innovación, de excelentes ejemplos de aplicación de las nuevas tecnologías en neurología con originalidad, pragmatismo y talento.

BIBLIOGRAFÍA

- Pareja JA, Cárcamo A. El sueño de las máquinas. *Kranion*. 2018;2:59-62.
- Hernández Medrano I. La era de los algoritmos médicos. *Kranion*. 2017;12:37-41.
- Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. *JAMA*. 2018; 319:1317-8.
- Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2:230-43.
- NORMAN. World's first psychopath AI. Yanardag P, Cebrián M, Rahwan I. Massachusetts Institute of Technology (MIT). (Consultado el 13 de junio de 2018.) Disponible en: <http://norman-ai.mit.edu>
- Pagán J, De Orbe MI, Gago A, Sobrado M, Risco-Martín JL, Mora JV, et al. Robust and accurate modelling approaches for migraine per-patient prediction from ambulatory data. *Sensors (Basel)*. 2015;15:15419-42.
- Siirtola P, Koskimäki H, Mönttinen H, Rönning J. Using sleep time data from wearable sensors for early detection of migraine attacks. *Sensors (Basel)*. 2018;18:1374.
- Chong CD, Gaw N, Fu Y, Li J, Wu T, Schwedt TJ. Migraine classification using magnetic resonance imaging resting-state functional connectivity data. *Cephalalgia*. 2017;37:828-44.
- Çelik U, Yurtay N, Koç ER, Tepe N, Güllüoğlu H, Ertag M. Diagnostic accuracy comparison of artificial immune algorithms for primary headaches. *Comput Math Methods Med*. 2015;2015:465192.
- Dorr F. SOPHIA: un sistema de inteligencia artificial integrativo para la asistencia en el diagnóstico médico de cefaleas. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Computación, 2018. (Consultado el 13 de junio de 2018.) Disponible en: <https://www.dc.uba.ar/academica/tesis-de-licenciatura/2018/dorr.pdf>
- Fernández Slezak D, Dorr F, Varela F, Alessandro L, Bruno VA, Farez MF. Inteligencia artificial y neurología: la revolución al acecho. Documento de posición. *Neurol Arg*. 2017;9:134-6.
- Feng R, Badgeley M, Mocco J, Oermann EK. Deep learning guided stroke management: a review of clinical applications. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:358-62.
- Lee EJ, Kim YH, Kim N, Kang DW. Deep into the brain: artificial intelligence in stroke imaging. *J Stroke*. 2017;19:277-85.
- Varatharajah Y, Berry B, Cimbalkin J, Kremen V, Van Gompel JJ, Stead SMM, et al. Integrating artificial intelligence with real-time intracranial EEG monitoring to automate interictal identification of seizure onset zones in focal epilepsy. *J Neural Eng*. 2018 Jun 1. doi: 10.1088/1741-2552/aac960. [Epub ahead of print]
- Senders JT, Staples PC, Karhade AV, Zaki MM, Gormley WB, Broekman MLD, et al. Machine learning and neurosurgical outcome prediction: a systematic review. *World Neurosurg*. 2018;109:476-86.
- Ahmedt-Aristizabal D, Fookes C, Dionisio S, Nguyen K, Cunha JPS, Sridharan S. Automated analysis of seizure semiology and brain electrical activity in presurgery evaluation of epilepsy: a focused survey. *Epilepsia*. 2017;58:1817-31.
- Kiral-Kornek I, Roy S, Nurse E, Mashford B, Karoly P, Carroll T, et al. Epileptic seizure prediction using big data and deep learning: toward a mobile system. *EBioMedicine*. 2018;27:103-11.
- Li R. Data mining and machine learning methods for dementia research. *Methods Mol Biol*. 2018;1750:363-70.
- Hernández-Domínguez L, Ratté S, Sierra-Martínez G, Roche-Bergua A. Computer-based evaluation of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients during a picture description task. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10:260-8.
- Modi S. Artificial intelligence and neurology. *J Biomed Syst Emerg Technol*. 2016; 3:112.
- Giancardo L, Sánchez-Ferro A, Butterworth I, Mendoza CS, Hooker JM. Psychomotor impairment detection via finger interactions with a computer keyboard during natural typing. *Sci Rep*. 2015;5:9678.
- Giancardo L, Sánchez-Ferro A, Arroyo-Gallego T, Butterworth I, Mendoza CS, Montero P, et al. Computer keyboard interaction as an indicator of early Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2016;6:34468.
- Arroyo-Gallego T, Ledesma-Carbayo MJ, Sánchez-Ferro A, Butterworth I, Mendoza CS, Matarazzo M, et al. Detection of motor impairment in Parkinson's disease via mobile touchscreen typing. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64:1994-2002.
- Arroyo-Gallego T, Ledesma-Carbayo MJ, Butterworth I, Matarazzo M, Montero-Escribano P, Puertas-Martín V, et al. Detecting motor impairment in early Parkinson's disease via natural typing interaction with keyboards: validation of the neuroQWERTY approach in an uncontrolled at-home setting. *J Med Internet Res*. 2018;20:e89.
- RADIAL - Recessive Ataxias Ranking Differential Diagnosis Algorithm. (Consultado el 13 de junio de 2018.) Disponible en: <http://www.radial-ataxia-algorithm.com>
- Renaud M, Tranchant C, Martin JVT, Mochel F, Synofzik M, van de Warrenburg B, et al.; RADIAL Working Group. A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next generation sequencing era. *Ann Neurol*. 2017;82:892-9.
- Neuromuscular Home Page. Neuromuscular Disease Center. Washington University, St. Louis (USA). (Consultado el 13 de junio de 2018.) Disponible en: <https://neuromuscular.wustl.edu>
- Ion-Mărgineanu A, Kocevar G, Stamile C, Sima DM, Durand-Dubief F, Van Huffel S, et al. Machine learning approach for classifying multiple sclerosis courses by combining clinical data with lesion loads and magnetic resonance metabolic features. *Front Neurosci*. 2017;11:398.
- Zhao Y, Healy BC, Rotstein D, Guttmann CR, Bakshi R, Weiner HL, et al. Exploration of machine learning techniques in predicting multiple sclerosis disease course. *PLoS One*. 2017;12:e0174866.
- McGinnis RS, Mahadevan N, Moon Y, Seagers K, Sheth N, Wright JA Jr, et al. A machine learning approach for gait speed estimation using skin-mounted wearable sensors: from healthy controls to individuals with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2017;12:e0178366.
- Kosa P, Ghazali D, Tanigawa M, Barbour C, Cortese I, Kelley W, et al. Development of a sensitive outcome for economical drug screening for progressive multiple sclerosis treatment. *Front Neurol*. 2016;7:131.
- Montalbán X. Review of methodological issues of clinical trials in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;311(Suppl 1):S35-42.
- Daumer H, Lederer C. Robust prognostic matching – do virtual placebo groups solve the placebo problem in multiple sclerosis research? The Human Motion Institute. (Consultado el 10 de marzo de 2016; actualmente bajo clave.) Disponible en: <http://www.thehumanmotioninstitute.org/node/166>
- Cohen JA. Ethical issues of placebo-controlled clinical trials in multiple sclerosis. *Clin Invest*. 2012;2:351-4.
- Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, Pinho M, Cohen M, Nayate AP, et al. Computer-extracted texture features to distinguish cerebral radionecrosis from recurrent brain tumors on multiparametric MRI: a feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37:2231-6.
- Xie Q, Han D, Faust K, Aldape K, Zadeh G, Volynskaya Z, et al. Automated histopathologic classification of brain tumors using artificial intelligence. *Neuro Oncol*. 2017;19(Suppl 6):vi181.
- Ronzhina M, Janoušek O, Kolárová J, Nováková M, Honzík P, Provazník I. Sleep scoring using artificial neural networks. *Sleep Med Rev*. 2012;16:251-63.
- Shahin M, Ahmed B, Hamida ST, Mulaffer FL, Glos M, Penzel T. Deep learning and insomnia: assisting clinicians with their diagnosis. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2017;21:1546-53.
- Varon C, Caicedo A, Testelmans D, Buyse B, Van Huffel S. A novel algorithm for the automatic detection of sleep apnea from singlelead ECG. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;62:2269-78.
- Zaharchuk G, Gong E, Wintermark M, Rubin D, Langlotz CP. Deep learning in neuro-radiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Feb 1. doi: 10.3174/ajnr.A5543. [Epub ahead of print]