



Inteligencia artificial en deterioro cognitivo y demencias

Artificial intelligence in cognitive impairment and dementias

Jordi A. Matías-Guiu

Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Resumen

La inteligencia artificial incluye una serie de técnicas de aplicación e interés creciente en medicina. El campo de la neurología cognitiva y las demencias se enfrenta a múltiples retos, incluyendo la necesidad de realizar un diagnóstico más precoz y certero, y de encontrar tratamientos eficaces. Se revisan las principales aplicaciones de la inteligencia artificial en el campo de las demencias y el deterioro cognitivo, especialmente en la optimización y la automatización de la evaluación cognitiva y de las pruebas de neuroimagen. Se destacan algunas aplicaciones y beneficios para mantener la funcionalidad de los pacientes mediante dispositivos IoT (*Internet of Things*), así como la implementación de la inteligencia artificial en la generación de nuevos tratamientos y su validación mediante simulaciones, análisis *in silico* y cerebros virtuales. Las técnicas de inteligencia artificial representan una metodología relevante con múltiples aplicaciones en el campo de la neurología cognitiva. Su implementación probablemente contribuirá de forma decisiva en la mejora diagnóstica, la búsqueda de tratamientos y el avance hacia una medicina de precisión.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Alzheimer. Demencia frontotemporal. Deterioro cognitivo. *Machine learning*.

Abstract

*Artificial intelligence comprises several techniques with a growing interest in medicine. There are several challenges in cognitive neurology and dementia, including the need for more accurate and early diagnoses and the search for effective treatments. We review the main applications of artificial intelligence in the field of dementia and cognitive impairment, especially regarding the optimization and automation of cognitive assessments and neuroimaging techniques. Furthermore, we emphasize some applications and benefits of IoT (*Internet of Things*) devices to maintain the daily-living activities of patients and the implementation of artificial intelligence in generating and validating novel therapies using simulations, *in silico* analysis, and virtual brains. Artificial intelligence techniques represent a relevant methodology with many possibilities in the dementia field. It will contribute decisively to improving diagnosis, searching for new therapies, and advancing to a precision-based medicine approach.*

Keywords: Artificial intelligence. Alzheimer. Frontotemporal dementia. Cognitive impairment. *Machine learning*.

Autor de correspondencia:

Jordi A. Matías-Guiu
E-mail: jordimatiastguiu@hotmail.com,
jordi.matias-guiu@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 04-04-2023
Fecha de aceptación: 11-04-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000054

Disponible en internet: 13-06-2023
Kranion. 2023;18:52-6
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cognitivas son frecuentes en numerosas enfermedades neurológicas y también en enfermedades psiquiátricas y sistémicas¹. En algunas enfermedades, dichas alteraciones cognitivas constituyen el síntoma principal de inicio. Entre estas destaca la enfermedad de Alzheimer, que es la principal causa de demencia. Sin embargo, también son frecuentes otras enfermedades neurodegenerativas, como la degeneración frontotemporal y la demencia con cuerpos de Lewy. Aunque estas enfermedades tienen bases anatomo-patológicas y fisiopatológicas diferentes, el diagnóstico diferencial desde el punto de vista clínico con frecuencia es difícil, especialmente en sus estadios precoces. Asimismo, en cada una de estas enfermedades los cuadros clínicos y el pronóstico son heterogéneos, y las pruebas diagnósticas disponibles (clínicas, analíticas, de neuroimagen, etc.) no son totalmente sensibles y específicas. Y, además, en fases precoces, la distinción entre síntomas cognitivos debidos a una enfermedad neurodegenerativa incipiente y síntomas cognitivos asociados al envejecimiento normal o a causas no neurodegenerativas también puede resultar difícil. Todas estas dificultades diagnósticas se suman a la falta de tratamientos eficaces que modifiquen el curso de estas enfermedades, las cuales suponen una elevada discapacidad y un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares^{2,3}.

El uso de la inteligencia artificial (IA) puede suponer avances relevantes en el campo de la biomedicina⁴. Mediante el uso de técnicas de *machine learning* y *deep learning* pueden desarrollarse algoritmos para obtener unas adecuadas clasificación y categorización de los pacientes a partir de la integración de datos complejos o de múltiples orígenes. Potencialmente, este abordaje puede emplearse con el fin de establecer un diagnóstico apoyado por ordenador (*computer-aided diagnosis*) con el que automatizar o acelerar procesos de análisis y poder extraer mayor información. Una de las ventajas del *machine learning* es la posibilidad de generar modelos predictivos que permiten hacer generalizaciones a partir de los datos disponibles y el aprendizaje que sobre estos datos se genera. Estos modelos pueden clasificarse en supervisados y no supervisados. En el primer caso, se persigue lograr una clasificación correcta (modelos de clasificación; por ejemplo, diagnóstico de enfermedad de Alzheimer respecto a otros diagnósticos) o estimar el valor de una variable (modelos de regresión; por ejemplo, predecir la edad de presentación de una enfermedad neurodegenerativa) a partir de una fuente de datos (por ejemplo, variables clínicas, cognitivas, de neuroimagen, etc.). En los modelos no supervisados no existe un conocimiento previo y se pretende descubrir patrones a partir de los datos; buen ejemplo de ello son las técnicas de *clustering*, que buscan identificar subgrupos a partir de los datos de los individuos y la similitud de las variables (por ejemplo, subtipos de una enfermedad). Respecto al *deep learning*,

incluye un conjunto de algoritmos basados en redes neuronales artificiales con múltiples capas de procesamiento de los datos.

En este artículo se revisan algunas de las aportaciones más interesantes en el campo de la neurología cognitiva y las demencias basadas en la aplicación de la IA. El objetivo es mostrar las capacidades de este tipo de técnicas en dicho campo, en el cual, debido a las dificultades diagnósticas y terapéuticas actuales, la IA puede tener un papel relevante.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y EVALUACIÓN COGNITIVA

La evaluación cognitiva es una herramienta imprescindible en el diagnóstico de las enfermedades que cursan con deterioro cognitivo, y son uno de los primeros pasos en la valoración de los pacientes. Los test cognitivos breves sirven con frecuencia de cribado en las consultas de atención primaria y de neurología general, y tienen unos valores adecuados de sensibilidad y especificidad. Asimismo, las evaluaciones neuropsicológicas pormenorizadas permiten detectar alteraciones cognitivas incipientes, determinar el estadio clínico y establecer el diagnóstico diferencial entre enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, existen algunas dificultades en la práctica clínica. Por un lado, el diagnóstico en estadios incipientes de las enfermedades neurodegenerativas es cada vez más relevante, lo que implica la necesidad de definir puntos de corte para considerar un rendimiento cognitivo alterado. Por otro, la necesidad de un diagnóstico más precoz implica que las alteraciones cognitivas son más sutiles y, por ello, son necesarias exploraciones más exhaustivas que consumen más tiempo del clínico. Además, la interpretación de la evaluación cognitiva es con frecuencia compleja, dado que se basa en la administración de múltiples test que no son específicos de una función cognitiva. Esto implica interpretar cuáles son las bases neurales y los mecanismos cognitivos asociados a cada test, y determinar en cada paciente qué procesos neuropsicológicos están fallando, como apoyo para el diagnóstico de una enfermedad u otra. La existencia de numerosos test cognitivos, de por sí una ventaja al brindar la posibilidad de obtener mayor información, puede suponer también una dificultad en cuanto a cuál escoger o a qué test dar más importancia en una evaluación para definir un diagnóstico o, incluso, para acortar la exploración en caso necesario. Al mismo tiempo, si bien existen datos de normalidad que permiten diagnósticos transversales, existe menos información acerca del comportamiento longitudinal de la función cognitiva y el diagnóstico neuropsicológico en estos casos⁵.

En este sentido, las técnicas de IA pueden tener un papel relevante⁶. Por ejemplo, se han generado aplicaciones basadas en redes convolucionales para segmentación de imágenes con el objetivo de puntuar y evaluar la copia de los pentágonos entrelazados de la prueba *Mini-Mental*

State Examination o el test del reloj, con valores elevados de sensibilidad y especificidad⁷⁻⁹. Igualmente, la utilización de algoritmos de *machine learning* puede ser útil en la discriminación entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y con demencia frontotemporal con precisiones elevadas, lo que podría ser un apoyo para la interpretación de la evaluación cognitiva y la selección del test^{10,11}.

Por otro lado, el uso creciente de evaluaciones cognitivas computarizadas mediante test de cribado adaptados para autoadministración, baterías cognitivas (como por ejemplo CANTAB [*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*] o Vienna Test System) o técnicas de realidad virtual genera una cantidad ingente de datos cuyo análisis con técnicas de *machine learning* puede aumentar la capacidad diagnóstica de dichas pruebas¹²⁻¹⁴. De forma similar, estas técnicas también pueden permitir un análisis automatizado de la voz, el lenguaje y el habla, lo que tiene un gran interés desde el punto de vista diagnóstico¹⁵.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y NEUROIMAGEN

La neuroimagen ha sido uno de los campos en los que más se han aplicado las técnicas de IA. Tanto la resonancia magnética como la tomografía por emisión de positrones, con sus diferentes secuencias y trazadores, son una aproximación *in vivo* a las alteraciones presentes en el cerebro de los pacientes. Una de las áreas más activas es la aplicación de *deep learning* y *machine learning* con el fin de poder generar software de detección automática de patrones o que ayuden en la interpretación radiológica de las imágenes^{16,17}. La automatización del cálculo de volúmenes cerebrales o del metabolismo cerebral ha mostrado resultados favorables al mejorar el diagnóstico en el campo de las demencias respecto al análisis visual convencional^{18,19}.

Asimismo, las técnicas de análisis no supervisado aplicadas a las pruebas de neuroimagen, junto con los datos clínicos, han permitido detectar subtipos de enfermedades de acuerdo con el patrón topográfico de la neurodegeneración. Todo ello contribuye a una mejor estratificación de los pacientes y un mejor conocimiento de las enfermedades, los cuadros clínicos y sus heterogeneidades. De igual forma, puede mejorar el diagnóstico y la predicción del pronóstico, y representa una oportunidad para terapias personalizadas bajo el enfoque de la medicina de precisión²⁰⁻²².

Una de las limitaciones más importantes de la neuroimagen en la práctica clínica es la realización de protocolos de neuroimagen con menores tiempos de adquisición y en general con menor resolución y en dos dimensiones. Este tipo de protocolos, habitualmente realizados para un análisis visual que descarte causas secundarias de demencia, evita la posibilidad de llevar a cabo análisis más avanzados como los que se utilizan en estudios de investigación. Por ejemplo, no es posible realizar el cálculo de volúmenes cerebrales o del grosor

cortical, para lo que suele ser necesario el empleo de adquisiciones 3D y con resoluciones isotrópicas de 1 mm. En este sentido, los trabajos basados en técnicas de *deep learning* han generado herramientas que permitirían transformar secuencias de resonancia magnética clínicas en secuencias 3D-T1 de 1 mm susceptibles de análisis morfométricos²³. Al igual que se ha comentado para la evaluación cognitiva, las técnicas de IA permiten extraer más información que la obtenida habitualmente y optimizar su análisis, lo que puede incrementar las posibilidades diagnósticas.

Un buen ejemplo de la posibilidad de obtener más rendimiento en pruebas diagnósticas del que se logra mediante una lectura convencional son los estudios de electroencefalografía. Si bien el electroencefalograma es una prueba que no suele considerarse útil en el diagnóstico de las demencias, el uso de técnicas de análisis con aplicación de *machine learning* ha hecho replantearse el uso de esta técnica, mostrando alteraciones incluso desde estadios precoces y con diferencias entre las distintas enfermedades neurodegenerativas²⁴⁻²⁶.

INTEGRACIÓN DE DATOS MULTIDIMENSIONALES

Aunque gran parte de los estudios sobre técnicas de *machine learning* se han realizado con datos procedentes de una o dos técnicas, este tipo de metodología tiene especial aplicación en el análisis de datos multidimensionales procedentes de múltiples fuentes. La integración de datos clínicos, cognitivos, de neuroimagen, biomarcadores de fluidos, genéticos, de ciencias «ómicas», etc., constituye sin duda uno de los horizontes más prometedores para extraer conocimiento nuevo, generar modelos más predictivos y comprender la interrelación de las diferentes variables. Los estudios de cohortes de biomarcadores, como la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI)²⁷, han supuesto una fuente de datos importante para este tipo de estudios²⁸. Además, mediante métodos de *feature selection* (selección de características) es posible distinguir cuáles son las variables más importantes o discriminativas en los modelos entrenados, lo que tiene gran importancia desde el punto de vista clínico, donde habitualmente la disponibilidad de información es más limitada. Este abordaje es en especial interesante en el ámbito de la genómica y de otras «ómicas» (proteómica, transcriptómica, lipidómica, etc.)²⁹.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y TERAPÉUTICA

El desarrollo de fármacos y de intervenciones terapéuticas generalmente es un proceso difícil que requiere grandes inversiones económicas y mucho tiempo desde que se desarrollan hasta que se realizan los diferentes estudios, tanto preclínicos como clínicos, para demostrar su seguridad y beneficio. En este sentido, las técnicas de

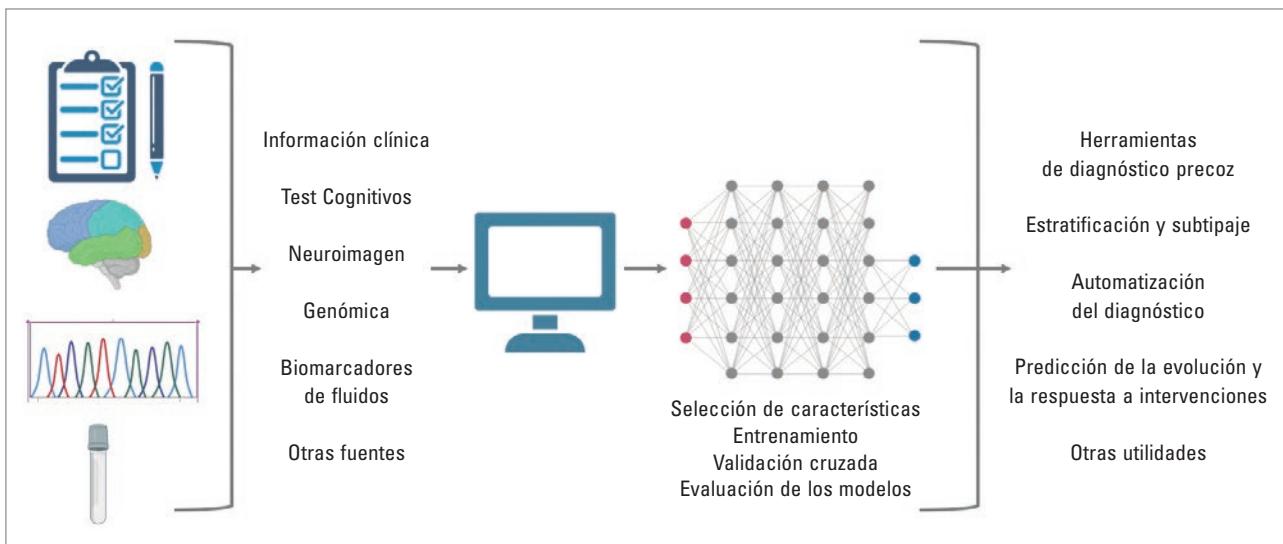


FIGURA 1. Representación esquemática del papel de la inteligencia artificial en las demencias.

IA permiten el desarrollo de tecnologías con análisis realizados por computadoras (*in silico*) que modelizan y simulan cohortes virtuales con las que evaluar la seguridad y la eficacia de fármacos o de dispositivos^{30,31}. Asimismo, es posible aplicar simulaciones de cerebros virtuales de forma individualizada a cada sujeto con el fin de anticipar el efecto de terapias como la neuroestimulación, la neurorrehabilitación o las neuroquirúrgicas³².

INTERNET DE LAS COSAS Y DEMENCIA

La denominación «Internet de las cosas» (IoT, *Internet of Things*) suele emplearse para referirse a una serie de dispositivos que pueden manejarse de forma remota vía internet y que pueden destinarse a facilitar las actividades cotidianas. En el campo de las demencias, este tipo de dispositivos pueden emplearse para detectar riesgos o monitorizar a pacientes, pero también para ayudar a implementar terapias. Si bien el hecho de que los pacientes muestren déficits cognitivos, con frecuencia graves, es un desafío importante para la implementación y el uso de las nuevas tecnologías, las marcadas dificultades cotidianas que sufren los pacientes con demencia y sus cuidadores están estimulando la innovación y el desarrollo en este campo. Uno de los objetivos principales es intentar mantener la autonomía y la vida en el domicilio el mayor tiempo posible. En este sentido, se han desarrollado dispositivos que recuerdan el horario de las medicaciones y monitorizan las comidas y las bebidas (horario, cantidad, cantidad, etc.)³³, localizadores mediante GPS para evitar la desorientación, gafas que ayudan en la identificación de personas o en la localización de objetos perdidos, etc.³⁴. Sin embargo, son necesarios estudios de validación, ya que la mayoría de los trabajos publicados han sido principalmente descriptivos y exploratorios³⁵.

DISCUSIÓN

Las técnicas de IA son una metodología relevante con interés y aplicaciones crecientes en el campo de la neurología cognitiva, dado que pretenden dar soluciones a las principales dificultades clínicas actuales. En este sentido, los estudios realizados sugieren que estas técnicas pueden tener notables aplicaciones con las que mejorar las capacidades diagnósticas y pronósticas actuales mediante la extracción y el análisis de información procedente de pruebas de neuroimagen, cognitivas, biomarcadores en sangre, etc., por separado y mediante la integración de múltiples datos. Si bien la neuroimagen, debido a su mayor volumen de datos, ha sido uno de los ámbitos en que más se han aplicado estas técnicas en los últimos años, existen estudios que apoyan su potencial aplicación en el resto de las pruebas diagnósticas. La IA, debidamente aplicada, puede servir para extraer y procesar más información que la habitualmente obtenida en la práctica clínica habitual mediante análisis convencionales, así como generar herramientas que sirvan de apoyo o automatización al diagnóstico. La obtención de datos, sobre todo fruto de la combinación de múltiples fuentes de información, puede lograr la generación de conocimiento nuevo, dado que estas técnicas permiten encontrar relaciones lineales y no lineales e identificar subgrupos de pacientes mediante análisis no supervisados. La posibilidad de identificar subgrupos, realizar predicciones y seleccionar las variables más relevantes de acuerdo con la pregunta clínica formulada permitirá, asimismo, una optimización, y por lo tanto un uso más eficiente, de los recursos (Fig. 1).

Estas técnicas también pueden aplicarse al desarrollo de tratamientos o dispositivos de apoyo para las actividades de la vida diaria. Respecto a su utilidad terapéutica, la posibilidad de realizar modelizaciones virtuales abre una nueva época y una ventana de oportunidad en

el desarrollo de tratamientos experimentales con los que mejorar el pronóstico de las enfermedades neurodegenerativas.

Finalmente, la implementación de la IA en el campo de la neurología cognitiva y las demencias debería aproximarnos a contemplar el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades desde los nuevos paradigmas de la medicina personalizada y la medicina de precisión. Además, es probable que, debido a la complejidad y la heterogeneidad de este grupo de enfermedades, este enfoque no solo sea «beneficioso», sino una «necesidad» si se pretende cambiar su curso natural.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

El autor declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larner AJ. Neuropsychological neurology. The neurocognitive impairments of neurological disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
2. Vogel JW, Hansson O. Subtypes of Alzheimer's disease: questions, controversy, and meaning. *Trends Neurosci*. 2022;45:342-5.
3. Tartaglia MC, Mackenzie IRA. Recent advances in frontotemporal dementia. *Can J Neurol Sci*. 2022 May;30:1-10. doi: 10.1017/cjn.2022.69. Online ahead of print.
4. Goeks J, Jalili V, Heiser LM, Gray JW. How machine learning will transform biomedicine. *Cell*. 2020;181:92-101.
5. Sánchez-Benavides G, Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Gramunt N, Manero RM, Puig-Pijoan A, et al.; NEURONORMA Study Team. One-year reference norms of cognitive change in Spanish old adults: data from the NEURONORMA sample. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31:378-88.
6. Battista P, Salvatore C, Berlingeri M, Cesara A, Castiglioni I. Artificial intelligence and neuropsychological measures: the case of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;114:211-28.
7. Park I, Lee U. Automatic, qualitative scoring of the clock drawing test (CDT) based on U-Net, CNN and mobile sensor data. *Sensors (Basel)*. 2021;21:5239.
8. Park I, Kim YK, Kim YJ, Lee U. Automatic, qualitative scoring of the interlocking pentagon drawing test (PDT) based on U-Net and Mobile Sensor Data. *Sensors (Basel)*. 2020;20:1283.
9. Li Y, Guo J, Yang P. Developing an image-based deep learning framework for automatic scoring of the pentagon drawing test. *J Alzh Dis*. 2022;85:129-39.
10. García-Gutiérrez F, Delgado-Alvarez A, Delgado-Alonso C, Díaz-Alvarez J, Pytel V, Valles-Salgado M, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease and behavioural variant frontotemporal dementia using machine learning-aided neuropsychological assessment using feature engineering and genetic algorithms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021 Dec;11:37(2). doi: 10.1002/gps.5667. Online ahead of print.
11. Maito MA, Santamaría-García H, Moguilner S, Possin KL, Godoy ME, Ávila-Funes JA, et al. Classification of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using routine clinical and cognitive measures across multicentric underrepresented samples: a cross sectional observational study. *Lancet Regional Health America*. 2023; 17:100387.
12. Wu MJ, Passos IC, Bauer IE, Lavagnino L, Cao B, Zunta-Soares GB, et al. Individualized identification of euthymic bipolar disorder using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) and machine learning. *J Affect Disord*. 2016;192:219-25.
13. Levy B, Hess C, Hogan J, Hogan M, Ellison JM, Greenspan S, et al. Machine learning enhances the efficiency of cognitive screenings for primary care. *J Geriatr Psychiatr Neurol*. 2019;32:137-44.
14. Porphy LA, Mehta MA, Patchitt J, Bousseba C, Brett J, D'Oliveira T, et al. A novel virtual reality assessment of functional cognition: validation study. *J Med Internet Res*. 2022;24:e27641.
15. Matías-Guiu JA. Biomarcadores digitales de voz en enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *Kranion*. 2020;4:141-7.
16. Liu X, Faes L, Kale AU, Wagner SK, Fu DJ, Brynseels A, et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting disease from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digital Health*. 2019;1:e271-97.
17. Frizzell TO, Glashutter M, Liu CC, Zeng A, Pan D, Hajra SG, et al. Artificial intelligence in brain MRI analysis of Alzheimer's disease over the past 12 years: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2022;77:101614.
18. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Fallanca F, Vanoli EG, et al.; EADC-PET consortium. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *Neuroimage Clin*. 2014;6:445-54.
19. Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Pérez-Castejón MJ, Moreno-Ramos T, Rodríguez-Rey C, García-Ramos R, et al. Visual and statistical analysis of ¹⁸F-FDG PET in primary progressive aphasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:916-27.
20. Habes M, Grothe MJ, Tunc B, McMillan C, Wolt DA, Davatzikos C. Disentangling heterogeneity in Alzheimer's disease and related dementias using data-driven methods. *Biol Psychiatry*. 2020;88:70-82.
21. Levin F, Ferreira D, Lange C, Westman E, Buchert R, Teipel SJ, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Alzh Res Ther*. 2021;13:49.
22. Matías-Guiu JA, Díaz-Álvarez J, Ayala JL, Risco-Martín JL, Moreno-Ramos T, Pytel V, et al. Clustering analysis of FDG-PET imaging in primary progressive aphasia. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:230.
23. Iglesias JE, Billot B, Balbastre Y, Magdamo C, Arnold SE, Das S, et al. SynthSR: a public AI tool to turn heterogeneous clinical brain scans into high-resolution T1-weighted images for 3D morphometry. *Sci Adv*. 2023;9:eadd3607.
24. Wang C, Xu T, Yu W, Li T, Han H, Zhang M, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment based on electroencephalography: from the perspective of event related potentials to deep learning. *Int J Psychophysiol*. 2022;181:182-9.
25. Moral-Rubio C, Balugo P, Fraile-Pereda A, Pytel V, Fernández-Romero L, Delgado-Alonso C, et al. Application of machine learning to electroencephalography for the diagnosis of primary progressive aphasia: a pilot study. *Brain Sci*. 2021;11:1262.
26. Pérez-Valero E, López-Gordo MA, Morillas C, Pelayo F, Vaquero-Blasco MA. A review of automated techniques for assisting the early detection of Alzheimer's disease with a focus on EEG. *J Alzh Dis*. 2021;80:1363-76.
27. Jack CR, Jr, Bernstein MA, Fox NC, Thompson P, Alexander G, Harvey D, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27:685-91.
28. Qiu S, Miller MI, Joshi PS, Lee JC, Xue C, Ni Y, et al. Multimodal deep learning for Alzheimer's disease dementia assessment. *Nat Commun*. 2022;13:3404.
29. Iturria-Medina Y, Adewale Q, Khan AF, Ducharme S, Rosa-Neto P, O'Donnell K, et al. Unified epigenomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomic taxonomy of Alzheimer's disease progression and heterogeneity. *Sci Adv*. 2022;8:eaab6764.
30. Pappalardo F, Russo G, Thiananu FM, Viceconti M. In silico clinical trials: concepts and early adoptions. *Brief Bioinform*. 2019;20:1699-708.
31. Rodríguez S, Hug C, Todorov P, Moret N, Boswell SA, Evans K, et al. Machine learning identifies candidates for drug repurposing in Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2021;12:1033.
32. D'Angelo E, Jirsa V. The quest for multiscale brain modeling. *Trend Neurosci*. 2022;45:777-90.
33. Munteanu D, Bejan C, Munteanu N, Zamfir C, Vasic M, Petrea SM, et al. Deep learning-based system for assisting people with Alzheimer's disease. *Electronics*. 2022;11:3229.
34. Salehi W, Gupta G, Bhatia S, Koundal D, Mashat A, Belay A. IoT-based wearable devices for patients suffering from Alzheimer disease. *Contrast Media Mol Imaging* 2022;2022:3224939.
35. Xie B, Tao C, Li J, Hilsabeck RC, Aguirre A. Artificial intelligence for caregivers of persons with Alzheimer's disease and related dementias: systematic literature review. *JMIR Med Inform*. 2020;8:e18189.