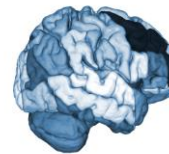


# Del volumen a la patología: Herramientas de análisis de RMN cerebral basadas en Inteligencia Artificial para diagnóstico diferencial



In2Brain

Ángela González-Cebrián<sup>1</sup>, Sergio Morell-Ortega<sup>1</sup>, Fernando Aparici-Robles<sup>2</sup>, Mariam de la Iglesia Vaya<sup>3</sup>, Boris Mansencal<sup>4</sup>, Marien Gadea<sup>5</sup>, Pierrick Coupé<sup>4</sup>, Jose V. Manjón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas (ITACA), Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022, Valencia, Spain ; <sup>2</sup>Área de Imagen Médica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; <sup>3</sup>Unidad Mixta de Imagen Biomédica FISABIO-CIPF, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitario y Biomédica de la Comunidad Valenciana—Valencia, Spain ; <sup>4</sup>Department of Psychobiology, Faculty of Psychology, Universitat de Valencia, Valencia, Spain; <sup>5</sup>CNRS, Univ. Bordeaux, Bordeaux INP, LABRI, UMR5800, in2brain, F-33400 Talence, France

# Índice

1. Objetivo
2. Materiales y Métodos
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Referencias

1. Objetivo

2. Materiales y métodos

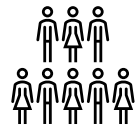
3. Resultados

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

# Enfermedades Neurodegenerativas



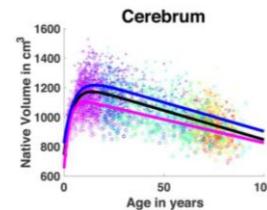
Demencias

57 millones de personas<sup>1</sup>

Estimación de la  
neurodegeneración  
a partir de IRM

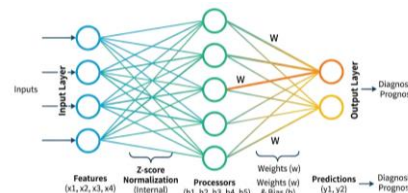
SOLUCIÓN: Modelos normativos + IA

Modelos normativos [1]



Fácilmente Interpretables

Inteligencia Artificial (IA)



Más exacto  
Específico de la patología

Mala generalización  
Falta de interpretabilidad

<sup>1</sup>Cifra extraída de la OMS (2021)

# Diagnóstico Diferencial

## Desafíos:

- Solapamiento de síntomas
- Falta de datos
- Interpretabilidad

Árbol de la anatomía cerebral a lo largo  
del ciclo vital

Modelos Normativos

IA

Estima la progresión  
de la atrofia

Interpretabilidad

Detección de  
patrones complejos  
diferenciadores

**1. Objetivo**

2. Materiales y métodos

3. Resultados

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

- El **objetivo principal** de este trabajo es mostrar herramientas de análisis automatizado de neuroimagen que apoyan en la detección temprana y el seguimiento de enfermedades neurodegenerativas.
- Para ello, los **objetivos específicos** son:
  - Identificación y caracterización de patrones cerebrales anómalos característicos de la Enfermedad de Alzheimer.
  - Representación compacta de la anatomía del cerebro humano mostrando la progresión de diferentes enfermedades neurodegenerativas.
  - Mostrar herramientas específicas de accesibilidad abierta y gratuita.

# Índice

1. Objetivo

2. Materiales y Métodos

3. Resultados

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

## Datos

|                         |               | CN     | AD  | DLB | bvFTD | PNFA | SD | MSA | PD  | PSP | TOTAL  |
|-------------------------|---------------|--------|-----|-----|-------|------|----|-----|-----|-----|--------|
| Diagnóstico AD          | Entrenamiento | 2,655  | 377 | -   | -     | -    | -  | -   | -   | -   | 3,032  |
|                         | Test          | 232    | 47  | -   | -     | -    | -  | -   | -   | -   | 279    |
| Diagnóstico diferencial | Entrenamiento | 36,527 | 461 | 126 | 155   | 41   | 39 | 21  | 133 | 91  | 37,594 |
|                         | Test          | 1,754  | 528 | 488 | 47    | 90   | 40 | 44  | 117 | 333 | 67     |

Controles sanos (CN), Enfermedad de Alzheimer (AD), Demencia con cuerpos de Lewy (DLB), Demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD), Afasia progresiva no fluida (PNFA), Demencia semántica (SD), Atrofia multisistémica (MSA), Enfermedad de Parkinson (PD), Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

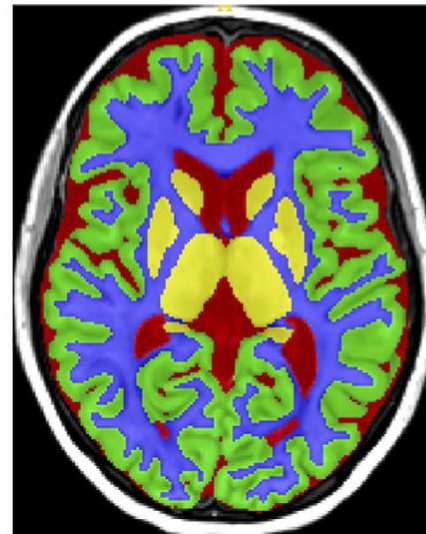
# AssemblyNet



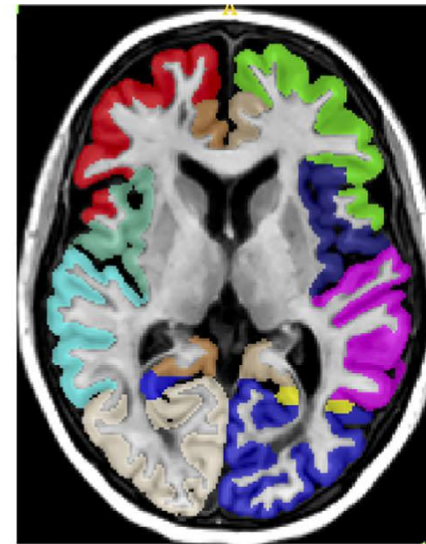
Herramienta basada en IA (250 Redes Neuronales) que segmenta el cerebro en 132 estructuras en un tiempo de 15 minutos [2]



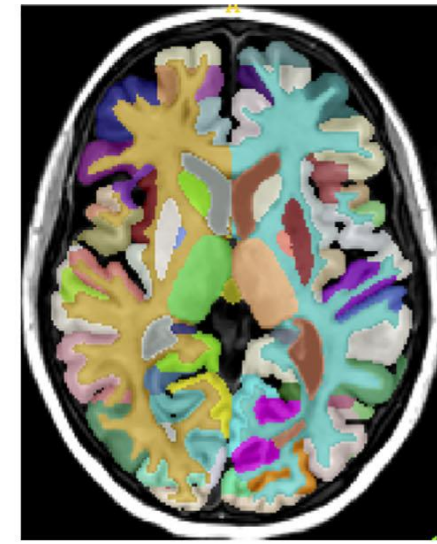
Volumen  
Intracraneal



Tejidos: WM, GM,  
CSF



Lóbulos corticales



Estructuras

## Normalización de los volúmenes

- Inter-sujeto

$$Volumen Normalizado_{j,i} = \frac{Volumen absoluto_{j,i}}{ICV_i}$$

- Inter - estructura

$$Puntuación Z_{j,i} = \frac{Volumen Normalizado_{j,i} - \mu(CN)_j}{\sigma(CN)_j}$$

j = estructura, i = sujeto

# Estimación de trayectorias volumétricas CN

1. Se ajustan tres polinomios candidatos: lineal, cuadrático y cúbico

| Nombre del modelo | Ecuación                                                                                                 |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lineal            | $vol(edad)_j = \beta_0 + \beta_1 \cdot Edad + \varepsilon$                                               |
| Cuadrático        | $vol(edad)_j = \beta_0 + \beta_1 \cdot Edad + \beta_2 \cdot Edad^2 + \varepsilon$                        |
| Cúbico            | $vol(edad)_j = \beta_0 + \beta_1 \cdot Edad + \beta_2 \cdot Edad^2 + \beta_3 \cdot Edad^3 + \varepsilon$ |

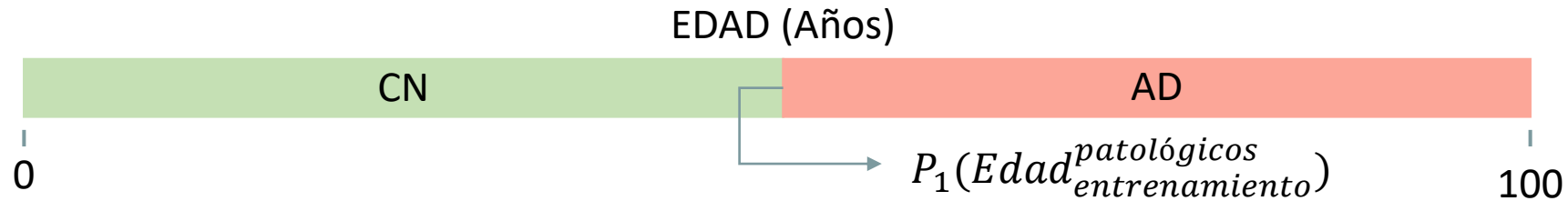
2. Selección del modelo basada en:

- ANOVA (F-estadístico)
- Significancia estadística de los coeficientes (t-estadístico)
- Criterio de Información Bayesiana (BIC)

+  $\beta_4 \cdot sexo$

## Estimación de trayectorias patológicas

- Cohorte mixta de pacientes patológicos y CN



- Ajuste paramétrico: transición suave y plausible
- Distancia euclídea entre modelos

$$Dist(CN, AD) = \sqrt{(z_{CN} - z_{AD})^2}$$

- Diferencia estadísticamente significativa  $\rightarrow$  IC<sub>95%</sub> no solapados

## Clasificación de un nuevo sujeto

1. Calculamos la trayectoria más cercana → Distancia
2. Estimamos puntuaciones → Probabilidad
  - No binarias
  - Interpretables: probabilidad del sujeto bajo estudio de ser un paciente con AD
3. Métricas de evaluación:

Especificidad (ESP)

$$ESP = \frac{VN}{VN + FP}$$

Sensibilidad (SEN)

$$SEN = \frac{VP}{VP + FN}$$

Exactitud Balanceada (BACC)

$$BACC = \frac{ESP + SEN}{2}$$

1. Objetivo

**2. Materiales y métodos**

3. Resultados

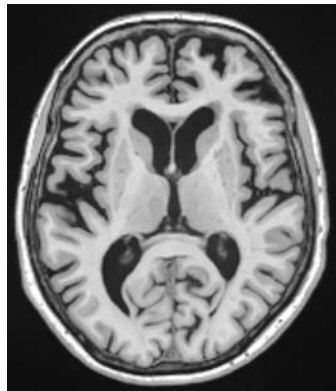
4. Discusión

5. Conclusiones

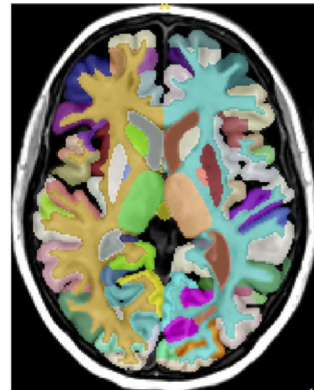
6. Referencias

# AssemblyNet - AD

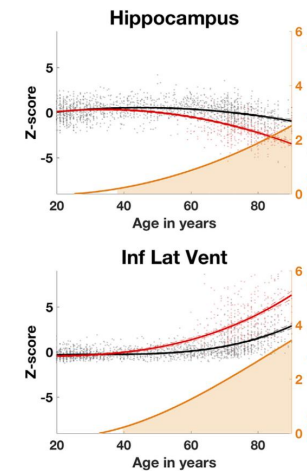
Resumen de la herramienta completa, que parte de una IRM T1 y proporciona como resultado la probabilidad del paciente de presentar AD [3]



Entrada:  
T1 IRM  
Edad  
Sexo



AssemblyNet



Modelos normativos  
**AD** CN

Probabilidad de AD  
78.01%

1. Objetivo

**2. Materiales y métodos**

3. Resultados

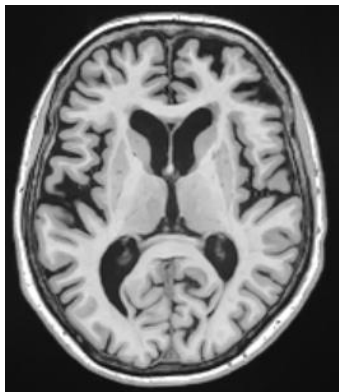
4. Discusión

5. Conclusiones

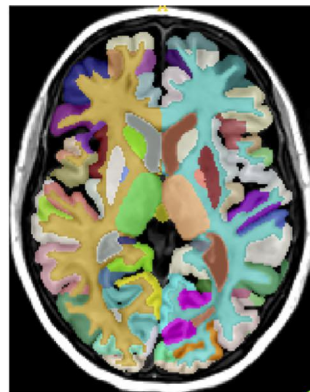
6. Referencias

# Árbol Cognitivo

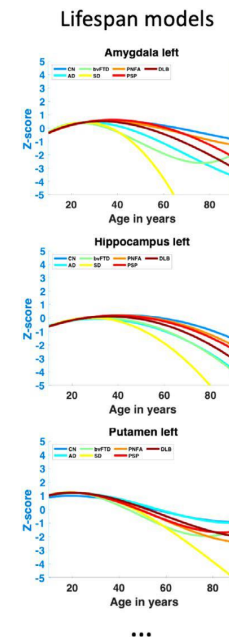
- Clasificación multi-clase = Diagnóstico diferencial
- Interpretable



Entrada:  
T1 IRM  
Edad  
Sexo

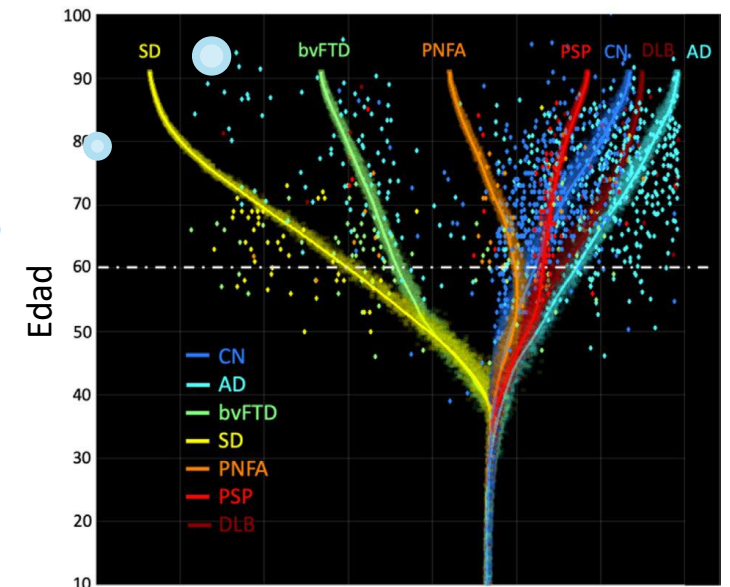


AssemblyNet



Modelos normativos

UMAP



Representación en 3D de la  
progresión cerebral a lo largo  
de la vida [4]

Reducción de la  
dimensionalidad

1. Objetivo

**2. Materiales y métodos**

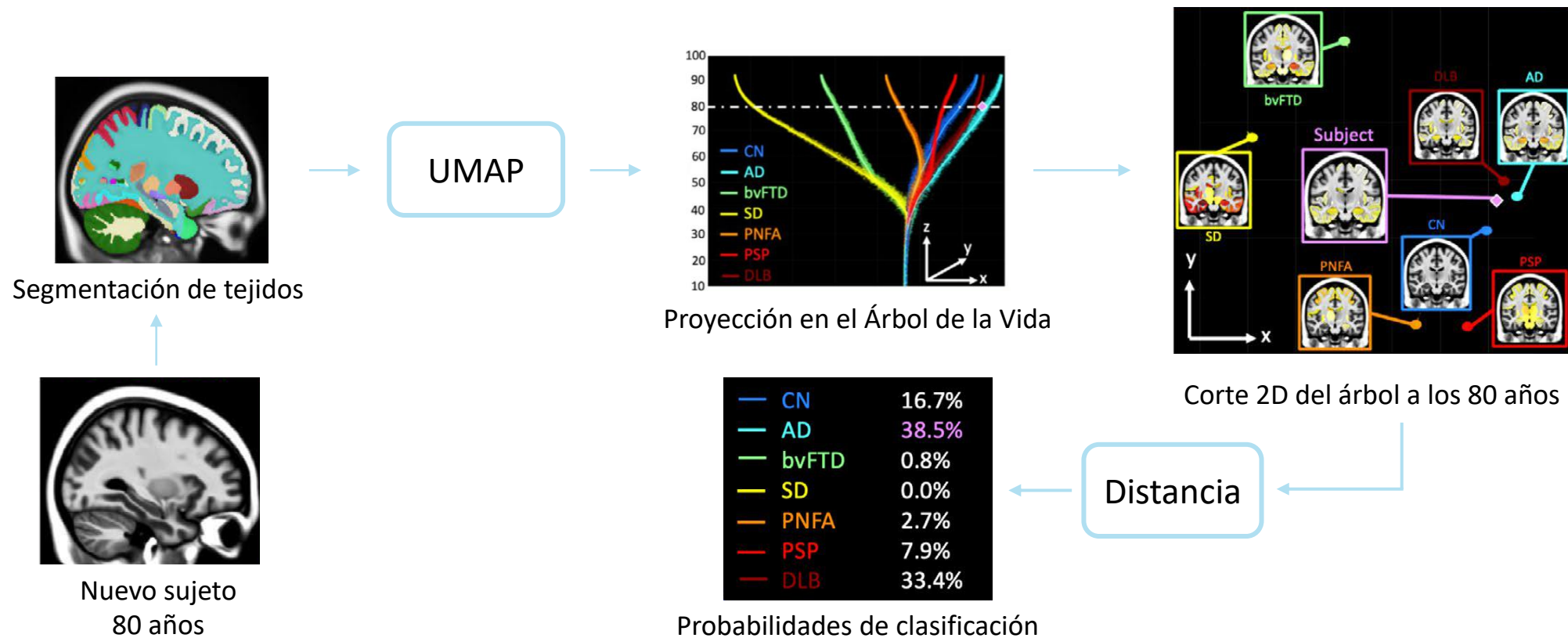
3. Resultados

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

# Árbol Cognitivo: Clasificación de un nuevo paciente



Fuente: [4]

1. Objetivo

**2. Materiales y métodos**

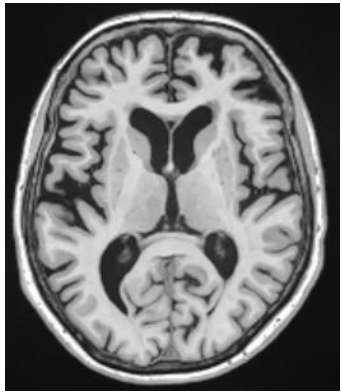
3. Resultados

4. Discusión

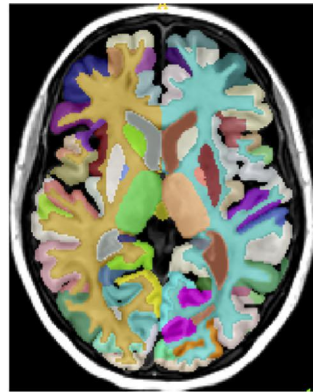
5. Conclusiones

6. Referencias

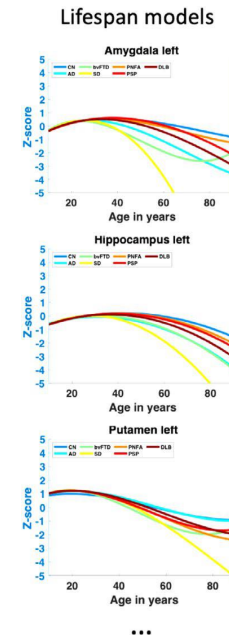
# Árbol Motor



Entrada:  
T1 IRM  
Edad  
Sexo

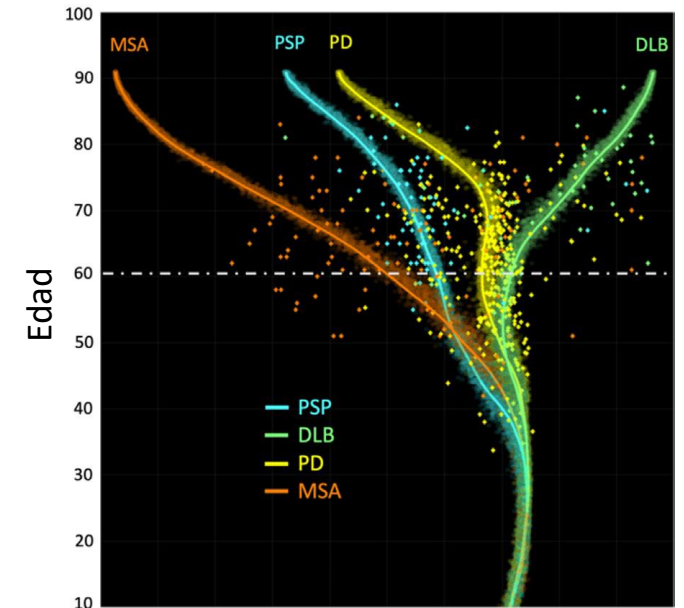


AssemblyNet



Modelos normativos

UMAP



Representación en 3D de la  
progresión cerebral a lo largo  
de la vida [4]

# Índice

1. Objetivo
2. Materiales y Métodos
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Referencias

## AssemblyNet-AD

- Clasificación de los pacientes de entrenamiento con una única estructura

| Estructura              | ESP | SEN | BACC |
|-------------------------|-----|-----|------|
| Ventrículo Lat. Inf.    | 85  | 64  | 75   |
| Amígdala                | 85  | 79  | 82   |
| Hipocampo               | 78  | 81  | 80   |
| Lóbulo Temporal         | 71  | 71  | 71   |
| Líquido Cefalorraquídeo | 60  | 71  | 73   |
| ...                     | ... | ... | ...  |

**HAVAs**

- HAVAs: Índice de Atrofia Hipocampo-Amígdalo-Ventricular
- Hipocampo + Amígdala – Ventrículo Lateral Inferior

1. Objetivo

2. Materiales y métodos

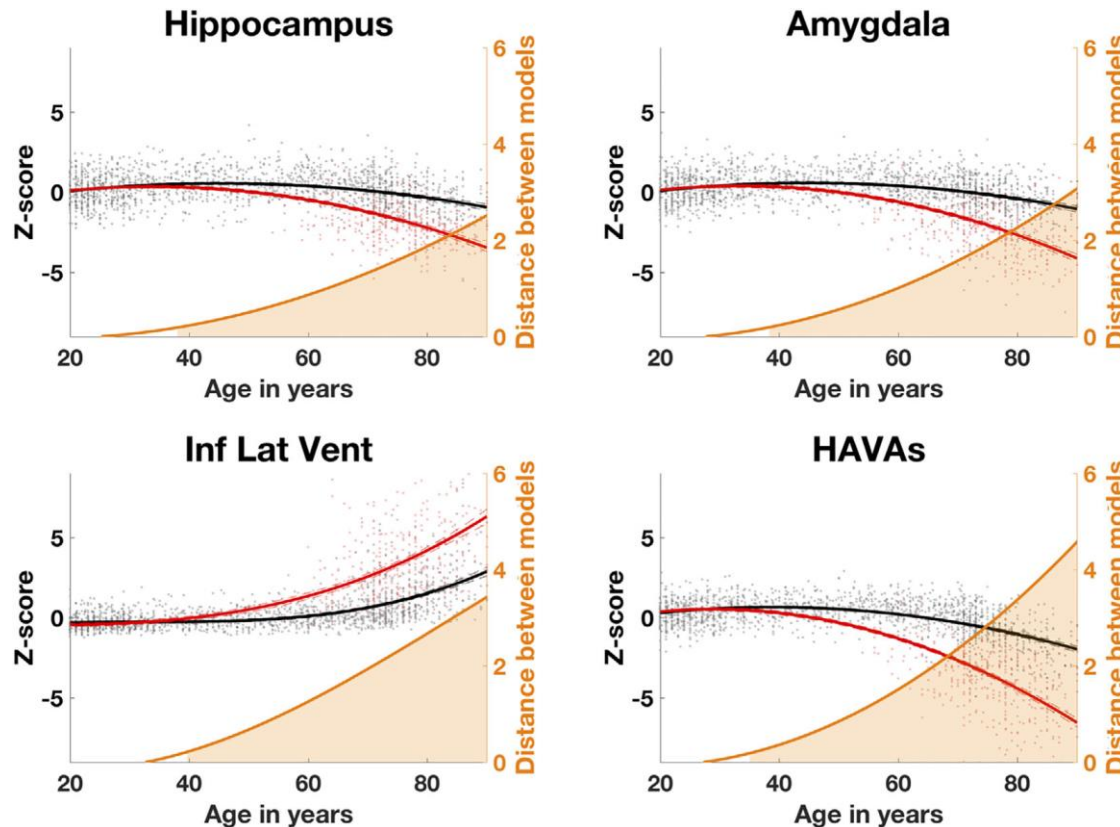
**3. Resultados**

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

# AssemblyNet-AD



Periodo de tiempo donde ambos intervalos de confianza (AD y CN) no se solapan

Divergencia más temprana

Diagnóstico temprano

Mayor distancia entre modelos

Más discriminativo

Fuente: [3]

1. Objetivo

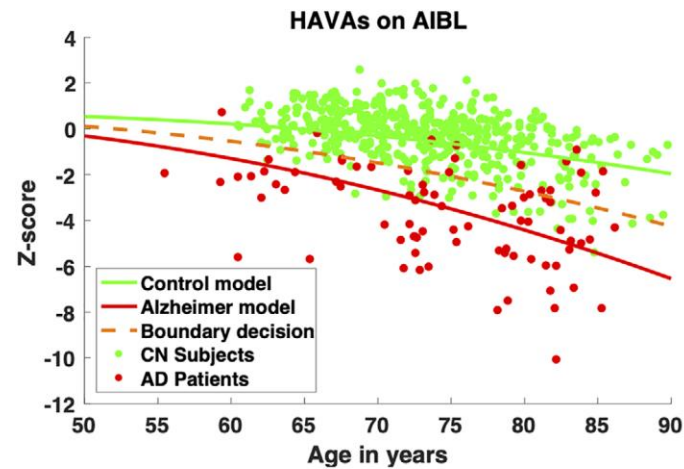
2. Materiales y métodos

3. Resultados

4. Discusión

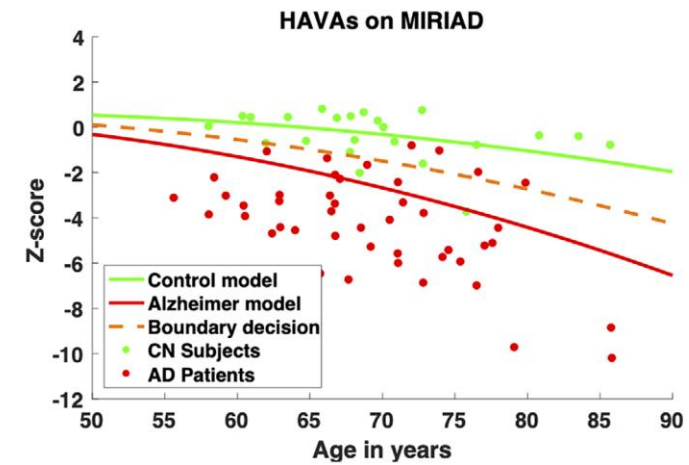
5. Conclusiones

6. Referencias



Resultados en AIBL (467 CN/82 AD)

| Estructura                  | ESP | SEN | BACC |
|-----------------------------|-----|-----|------|
| HAVAs                       | 93  | 83  | 88   |
| Amígdala                    | 85  | 76  | 80   |
| Hipocampo                   | 78  | 82  | 80   |
| Ventrículo Lateral Inferior | 91  | 67  | 79   |



Resultados en MIRIAD (23 CN/46 AD)

| Estructura                  | ESP | SEN | BACC |
|-----------------------------|-----|-----|------|
| HAVAs                       | 87  | 91  | 89   |
| Amígdala                    | 83  | 93  | 88   |
| Hipocampo                   | 61  | 87  | 74   |
| Ventrículo Lateral Inferior | 87  | 85  | 86   |

Fuente: [3]

1. Objetivo

2. Materiales y métodos

3. Resultados

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

# AssemblyNet-AD



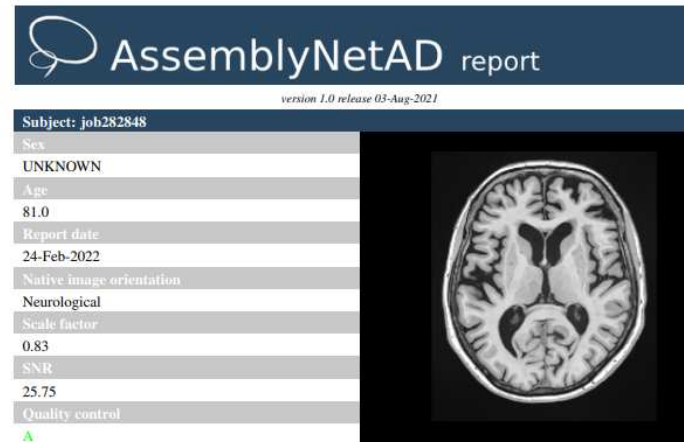
volBrain



AssemblyNet-AD



Más información

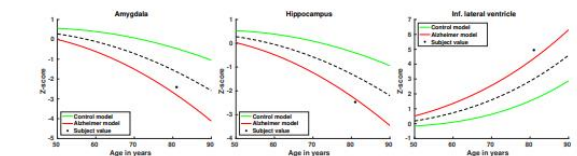
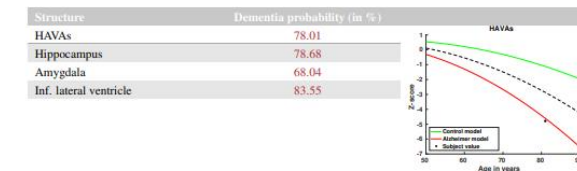
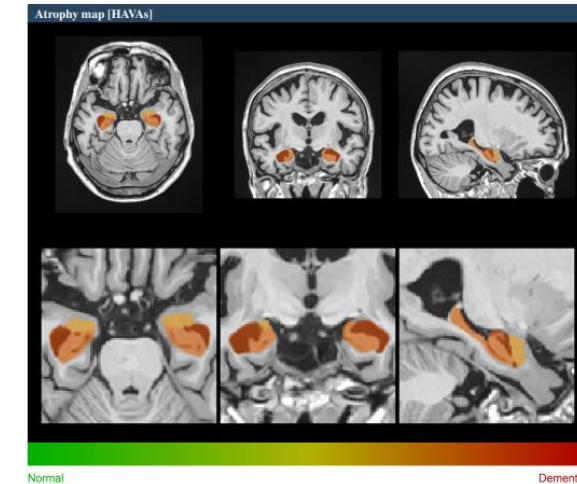


| Dementia diagnosis result |                             |
|---------------------------|-----------------------------|
| Feature                   | Dementia probability (in %) |
| Grading score             | 99.80                       |
| Atrophy score             | 78.01                       |

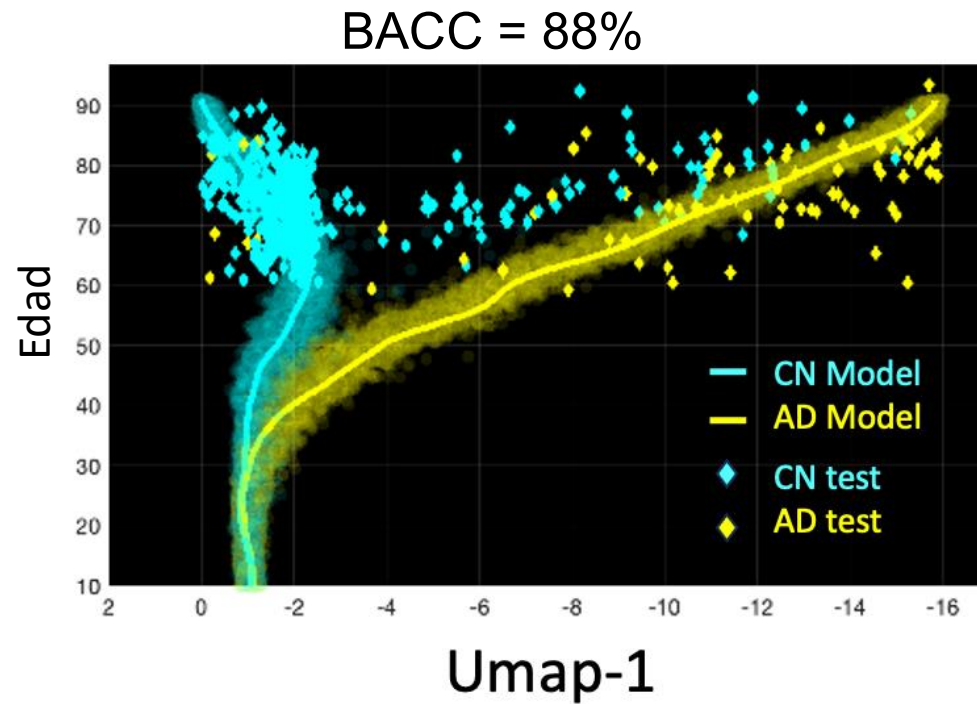
**Grading score** is based on deep learning models trained to discriminate Alzheimer's disease (AD) signature [1]. The grading map provides a score for each structure that reflects the similarity of the subject under study to a population with dementia (i.e., if the T1w MRI content presents AD-like patterns).

**Atrophy score** called HAVAs is based on lifespan modelling score [2]. Using the volumes of hippocampus, amygdala and inferior lateral ventricle, HAVAs estimates the probability that the subject under study is closer to AD lifespan model than control lifespan model.

These scores have been validated on AD patients, subjects with mild cognitive impairment (MCI) who will convert to AD in 3y, and patients with frontotemporal dementia (FTD). Please do not use for other types of pathologies (e.g., Parkinson, Vascular dementia, ...).



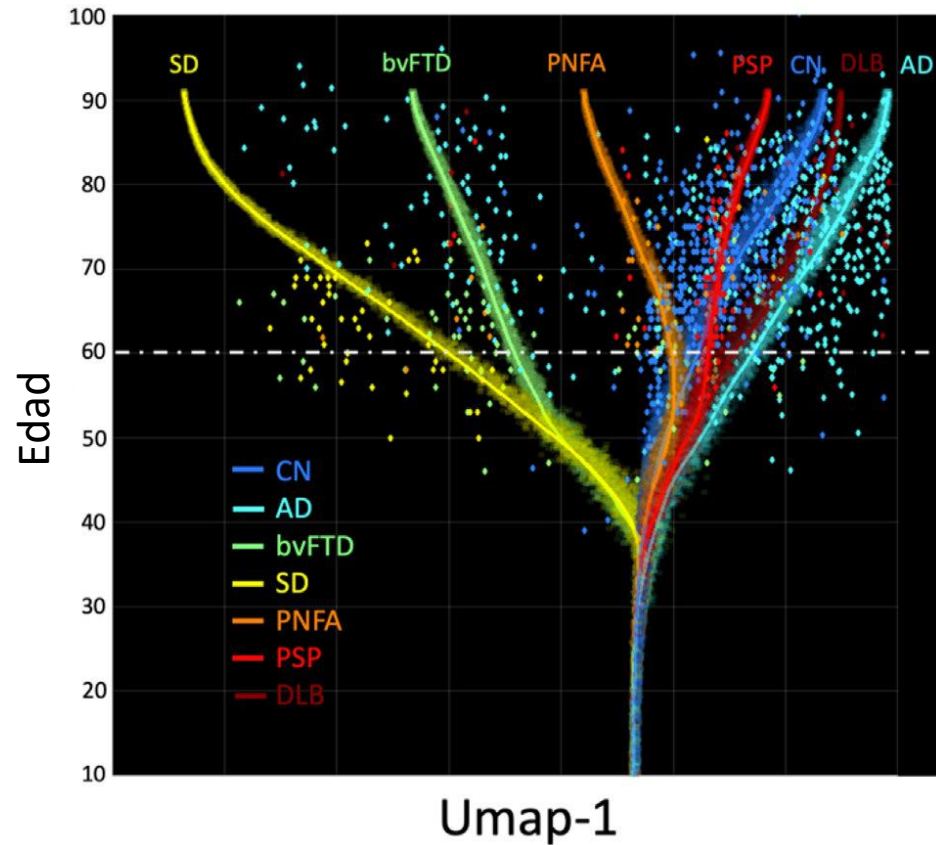
## Árbol Cognitivo: Diagnóstico de AD



- Tronco común en edades tempranas
- Divergencias progresivas relacionadas a patrones diferenciales de atrofia
- Visualmente interpretable

Fuente: [4]

## Árbol Cognitivo



- 7 ramas: CN y 6 enfermedades cognitivas.
- Diagnóstico diferencial
- Probabilidad de pertenencia a cada grupo.

Fuente: [4]

1. Objetivo

2. Materiales y métodos

**3. Resultados**

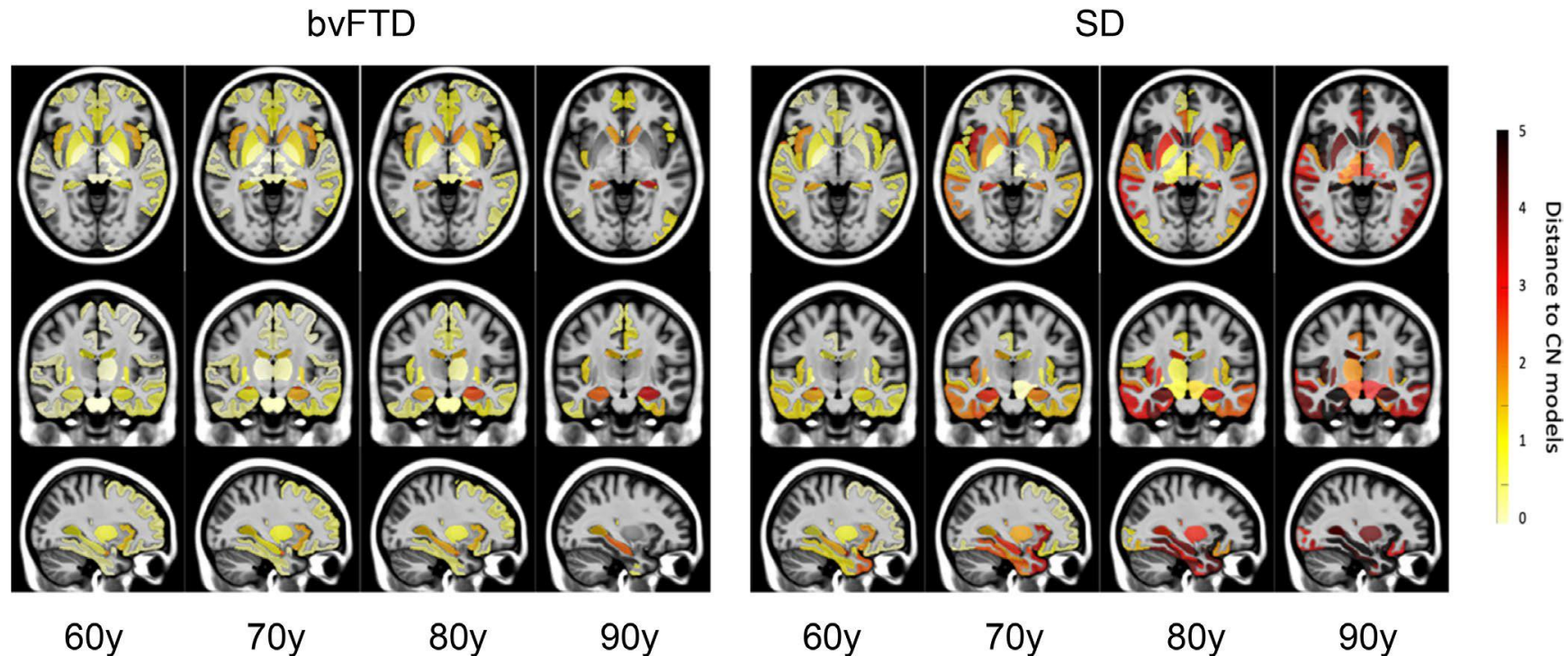
4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

# Árbol Cognitivo

Mapa de las estructuras y su desviación frente al envejecimiento normal [4]



# Árbol Cognitivo

- Clasificación multiclase

| Sensibilidad | CN | AD | DLB | bvFTD | PNFA | SD | PSP | Media |
|--------------|----|----|-----|-------|------|----|-----|-------|
| Top 1        | 74 | 44 | 32  | 43    | 33   | 91 | 71  | 55    |
| Top 2        | 80 | 60 | 72  | 59    | 50   | 95 | 82  | 71    |
| Top 3        | 94 | 72 | 89  | 59    | 57   | 95 | 85  | 79    |

- Clasificación binaria

|              | BACC | SEN | ESP |
|--------------|------|-----|-----|
| AD vs. CN    | 80   | 76  | 84  |
| bvFTD vs. CN | 79   | 70  | 89  |
| SD vs. CN    | 96   | 96  | 96  |
| PNFA vs. CN  | 82   | 83  | 80  |
| PSP vs. CN   | 79   | 75  | 83  |
| DBL vs. CN   | 74   | 70  | 77  |

1. Objetivo

2. Materiales y métodos

3. Resultados

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

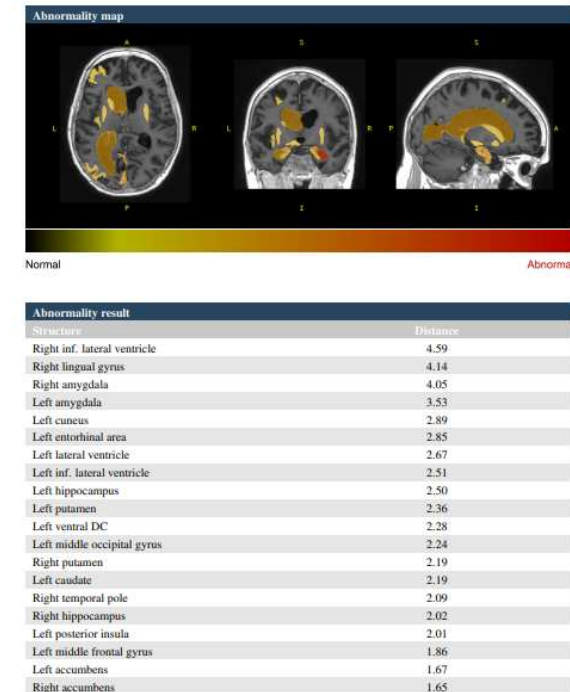
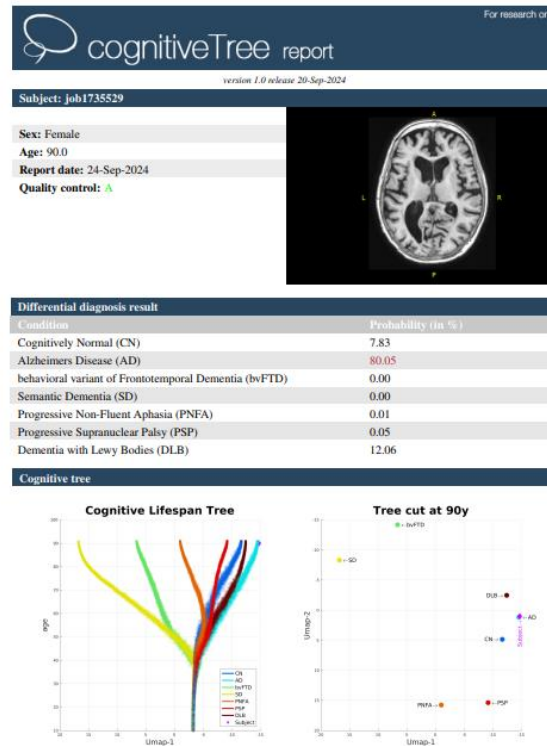
# Árbol Cognitivo



cognitiveTree



Más información



1. Objetivo

2. Materiales y métodos

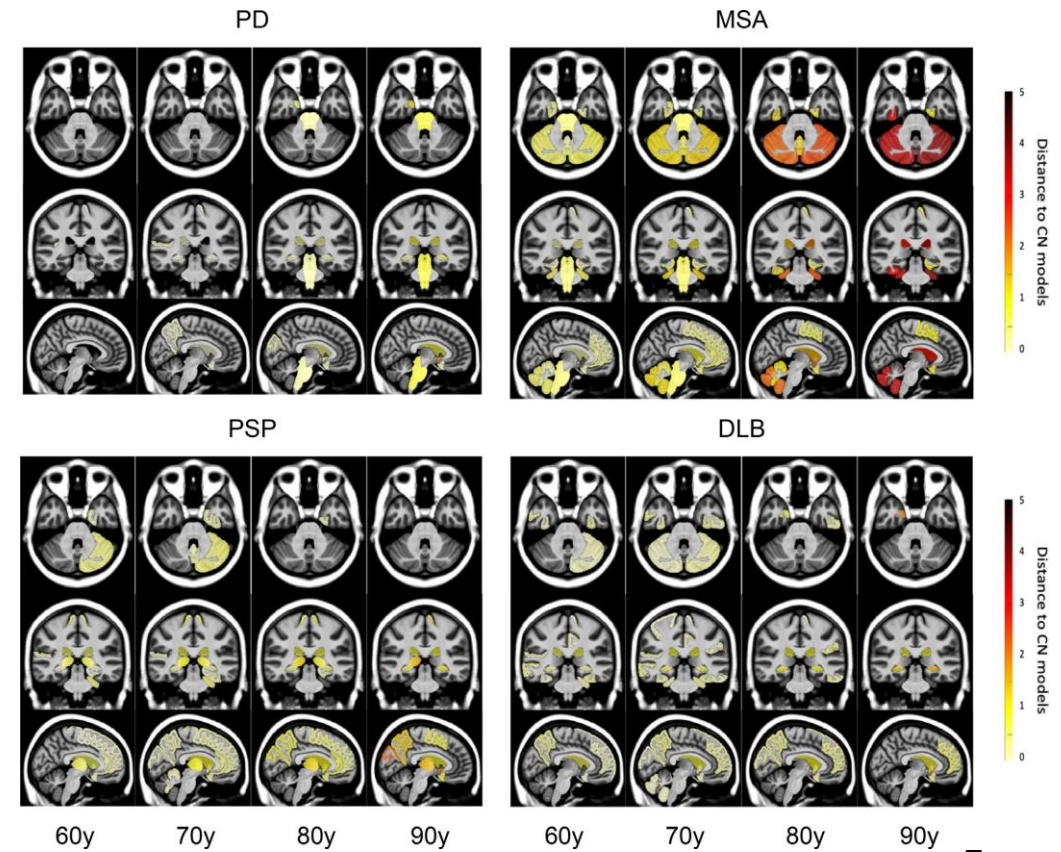
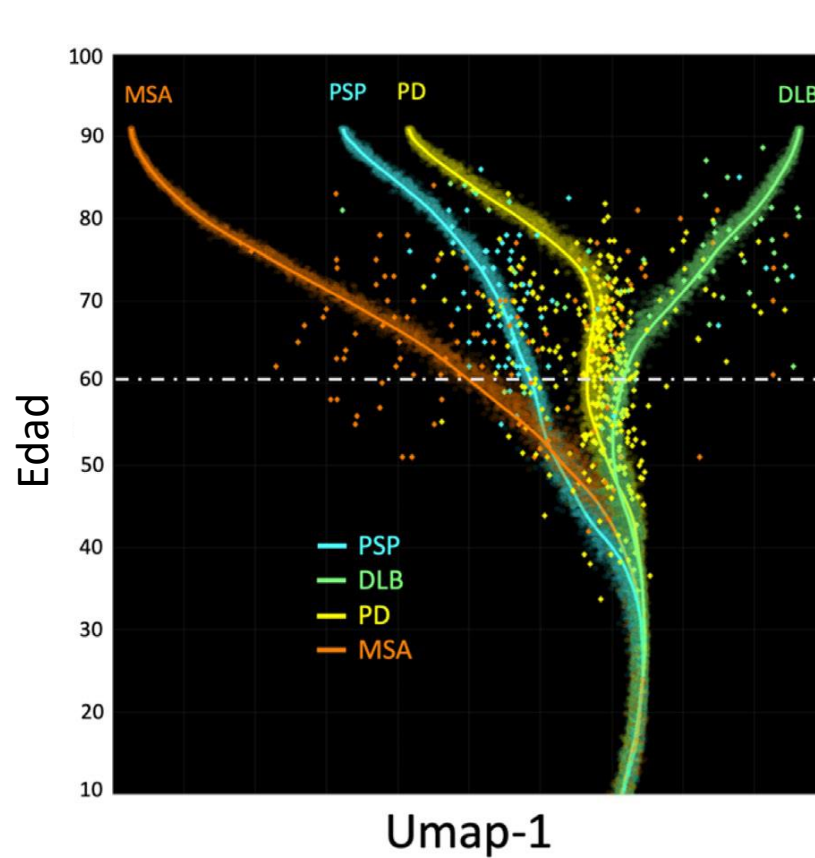
**3. Resultados**

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

# Árbol Motor



Fuente: [4]

# Árbol Motor

- Clasificación multiclase

| Sensibilidad | DLB | MSA | PD | PSP | Media |
|--------------|-----|-----|----|-----|-------|
| Top 1        | 66  | 42  | 58 | 81  | 62    |
| Top 2        | 86  | 67  | 81 | 85  | 80    |

- Clasificación binaria

|            | BACC | SEN | ESP |
|------------|------|-----|-----|
| PSP vs. PD | 84   | 90  | 78  |
| DLB vs. PD | 75   | 81  | 69  |
| MSA vs. PD | 72   | 62  | 81  |

1. Objetivo

2. Materiales y métodos

3. Resultados

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

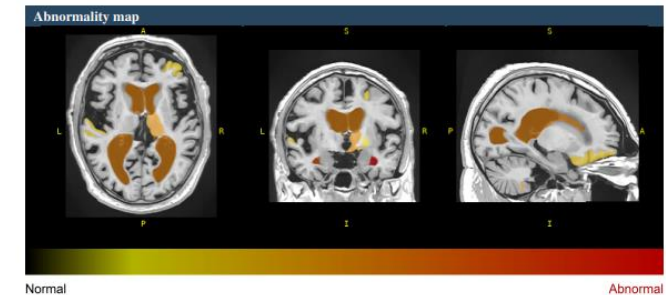
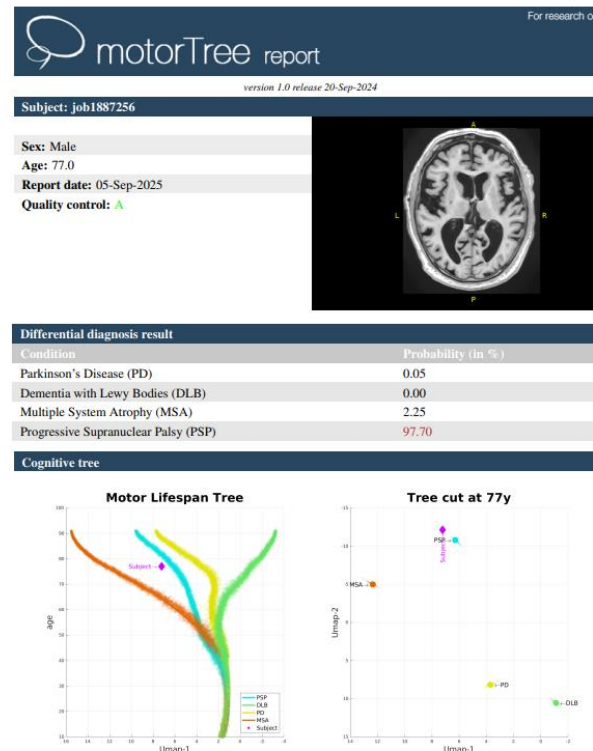
# Árbol Motor



motorTree



Más información



| Abnormality result           |          |
|------------------------------|----------|
| Structure                    | Distance |
| Right inf. lateral ventricle | 6.11     |
| Left inf. lateral ventricle  | 4.28     |
| Left lateral ventricle       | 3.29     |
| Right lateral ventricle      | 3.27     |
| Right ventral DC             | 3.05     |
| Brainstem                    | 2.97     |
| Right thalamus               | 2.94     |
| Left medial orbital gyrus    | 1.96     |
| Left planum temporale        | 1.94     |
| Right middle frontal gyrus   | 1.79     |
| Right pallidum               | 1.53     |

# Índice

1. Objetivo
2. Materiales y Métodos
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Referencias

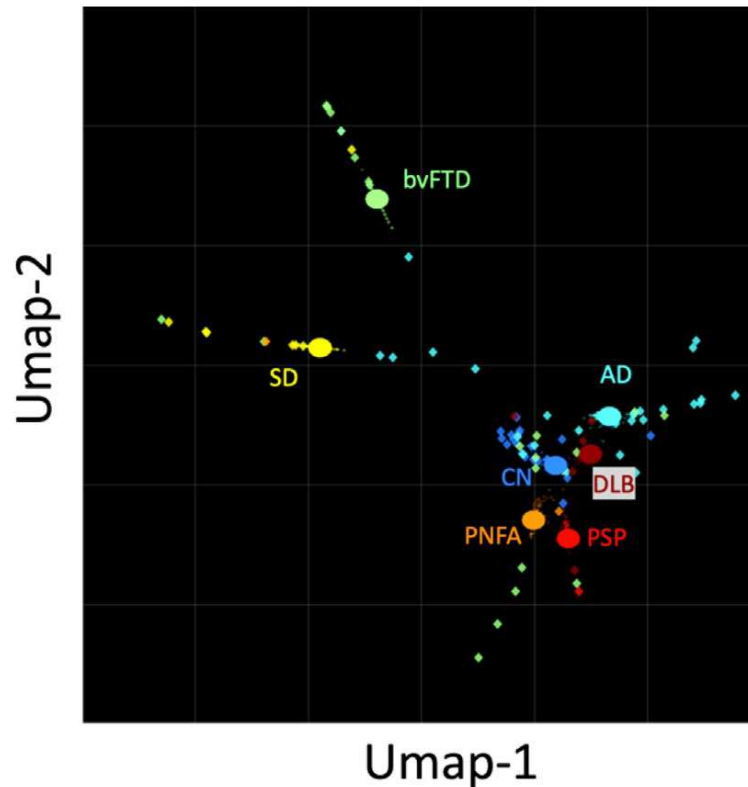
## Clasificación de AD

| BACC (%)          | AIBL (232 CN/47 AD) |
|-------------------|---------------------|
| Lifespan tree [4] | 88                  |
| HAVAs [3]         | 88                  |
| SVM [5]           | 89                  |
| CNN [6]           | 84                  |

- Ventajas de HAVAs frente a DL y ML [4]
  - Es muy sencillo de entender, está basado simplemente en distancias
  - Permite interpretabilidad de los resultados.
  - Basado en muy pocos parámetros.

# Árbol Cognitivo

Corte a los 60 años



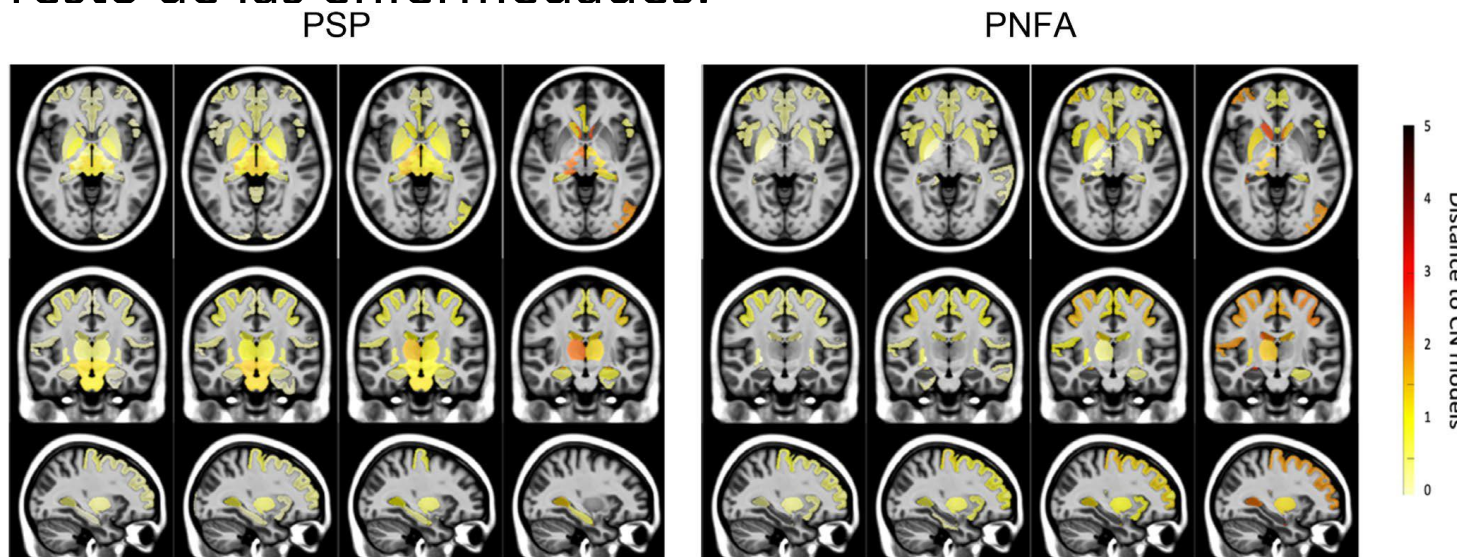
- La proximidad del PSP y del PNFA indica que ambas patologías comparten similitudes anatómicas
- La rama más cercana a CN es la de DLB que además está situada entre CN y AD

| True Class \ Predicted Class | AD  | CN  | DLB | PNFA | PSP | SD | bvFTD |
|------------------------------|-----|-----|-----|------|-----|----|-------|
| AD                           | 214 | 106 | 65  | 2    | 12  | 35 | 54    |
| CN                           | 21  | 390 | 57  | 18   | 28  | 1  | 13    |
| DLB                          | 13  | 9   | 15  | 1    | 3   | 2  | 4     |
| PNFA                         | 2   | 4   | 6   | 13   | 6   | 3  | 6     |
| PSP                          | 2   | 5   | 4   | 5    | 48  |    | 3     |
| SD                           |     | 1   | 1   |      |     | 40 | 2     |
| bvFTD                        | 3   | 10  | 9   | 8    | 7   | 14 | 39    |

Fuente: [4]

# Árbol Cognitivo

- PSP: patrón específico enfocado en el tálamo, el tronco encefálico y el diencéfalo ventral.
- PNFA: cada parte de su patrón de atrofia se puede encontrar en al menos una del resto de las enfermedades.



| Sensibilidad | PNFA | PSP |
|--------------|------|-----|
| Top 1        | 33   | 71  |

Fuente: [4]

1. Objetivo

2. Materiales y métodos

3. Resultados

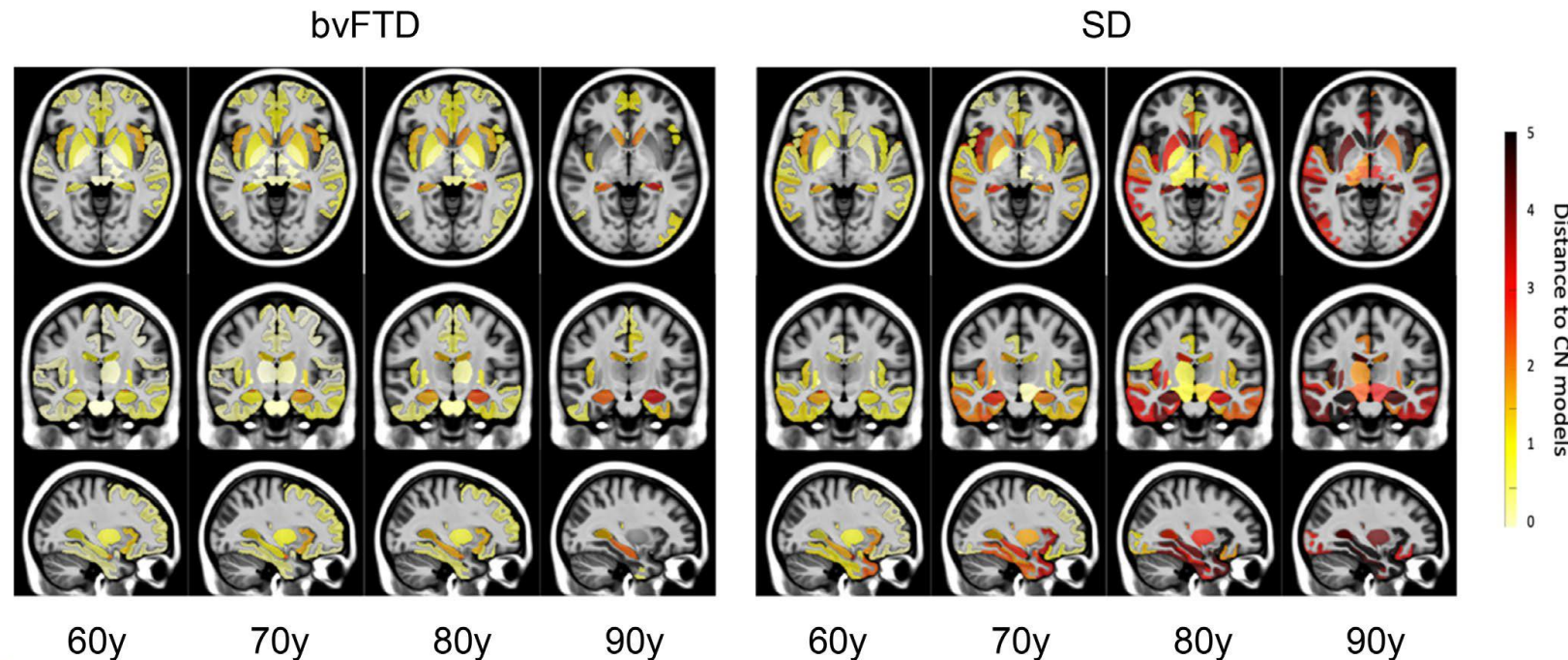
4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias

## Árbol Cognitivo

- SD: patrón de atrofia altamente pronunciado
- bvFTD: gran variabilidad, heterogeneidad anatómica



| Sensibilidad | bvFTD | SD |
|--------------|-------|----|
| Top 1        | 43    | 91 |

Fuente: [4]

1. Objetivo

2. Materiales y métodos

3. Resultados

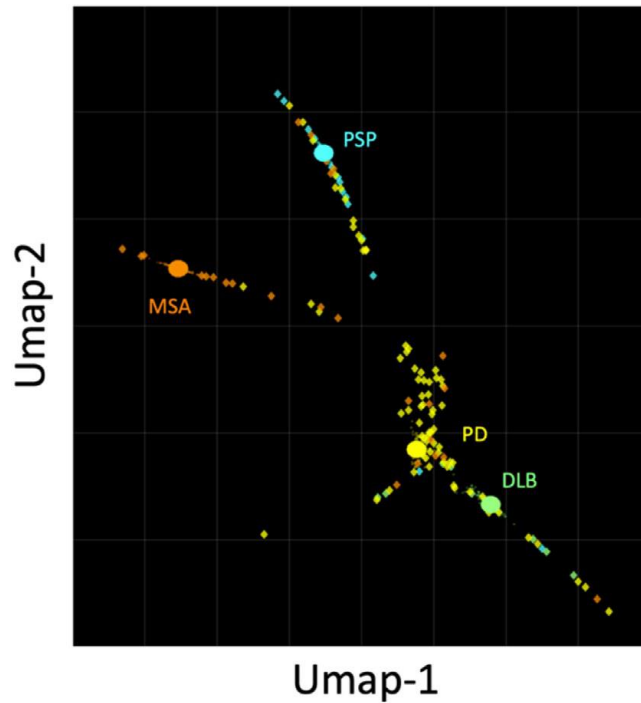
**4. Discusión**

5. Conclusiones

6. Referencias

# Árbol Motor

Corte a los 60 años



| True Class \ Predicted Class | DLB | MSA | PD  | PSP |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| DLB                          | 31  | 4   | 9   | 3   |
| MSA                          | 18  | 49  | 31  | 19  |
| PD                           | 80  | 21  | 189 | 43  |
| PSP                          | 5   | 2   | 6   | 54  |

- Proximidad de las ramas DLB y PD.
- PD: patrón de atrofia más bajo con respecto a los sujetos sanos.
- PSP y MSA muestran patrones anatómicos más diferentes.
- PSP: sensibilidad más alta

Fuente: [4]

# Trabajos futuros

Únicamente hemos usado volúmenes extraídos a partir de IRM anatómicas T1, pero podríamos mejorar los resultados añadiendo más datos, como por ejemplo otras modalidades de imagen, datos clínicos, o biomarcadores. Para llevarlo a cabo, el principal reto es encontrar bases de datos que proporcionen estos valores de manera consistente para todos los sujetos.

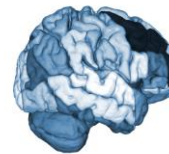
## 5. Conclusiones

- En conjunto, este trabajo es un ejemplo de cómo la IA puede contribuir en la detección temprana y favorecer el avance hacia una medicina más personalizada.
- Nuestros métodos, muestran resultados del estado del arte siendo un método fácil y visualmente interpretable.

## 6. Referencias

- [1] Coupé P, Catheline G, Lanuza E, Manjón JV. Towards a unified analysis of brain maturation and aging across the entire lifespan: A MRI analysis. *Hum Brain Mapp.* 2017 Nov 1;38(11):5501–18. doi:10.1002/HBM.23743 PubMed PMID: 28737295.
- [2] Coupé P, Mansencal B, Clément M, Giraud R, Denis de Senneville B, Ta VT, et al. AssemblyNet: A large ensemble of CNNs for 3D whole brain MRI segmentation. *Neuroimage.* 2020 Oct 1;219. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117026 PubMed PMID: 32522665.
- [3] Coupé P, Manjón J V., Mansencal B, Tourdias T, Catheline G, Planche V. Hippocampal-amygdalo-ventricular atrophy score: Alzheimer disease detection using normative and pathological lifespan models. *Hum Brain Mapp.* 2022 Jul 1;43(10):3270–82. doi:10.1002/hbm.25850 PubMed PMID: 35388950.
- [4] Coupé P, Mansencal B, Manjón J V., Péran P, Meissner WG, Tourdias T, et al. Lifespan Tree of Brain Anatomy: Diagnostic Values for Motor and Cognitive Neurodegenerative Diseases. *Hum Brain Mapp.* 2025 Sep 1;46(13). doi:10.1002/HBM.70336 PubMed PMID: 40888533.
- [5] Nguyen HD, Clément M, Planche V, Mansencal B, Coupé P. Deep grading for MRI-based differential diagnosis of Alzheimer's disease and Frontotemporal dementia. *Artif Intell Med.* 2023 Oct 1;144:102636. doi:10.1016/j.artmed.2023.102636 PubMed PMID: 37783553.
- [6] Wen J, Thibeau-Sutre E, Diaz-Melo M, Samper-González J, Routier A, Bottani S, et al. Convolutional neural networks for classification of Alzheimer's disease: Overview and reproducible evaluation. *Med Image Anal.* 2020 Jul 1;63. doi:10.1016/j.media.2020.101694 PubMed PMID: 32417716.

# Del volumen a la patología: Herramientas de análisis de RMN cerebral basadas en Inteligencia Artificial para diagnóstico diferencial



In2Brain

Ángela González-Cebrián<sup>1</sup>, Sergio Morell-Ortega<sup>1</sup>, Fernando Aparici-Robles<sup>2</sup>, Mariam de la Iglesia Vaya<sup>3</sup>, Boris Mansencal<sup>4</sup>, Marien Gadea<sup>5</sup>, Pierrick Coupé<sup>4</sup>, Jose V. Manjón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas (ITACA), Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022, Valencia, Spain ; <sup>2</sup>Área de Imagen Médica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; <sup>3</sup>Unidad Mixta de Imagen Biomédica FISABIO-CIPF, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitario y Biomédica de la Comunidad Valenciana—Valencia, Spain ; <sup>4</sup>Department of Psychobiology, Faculty of Psychology, Universitat de Valencia, Valencia, Spain; <sup>5</sup>CNRS, Univ. Bordeaux, Bordeaux INP, LABRI, UMR5800, in2brain, F-33400 Talence, France