



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Modelos neuronales basados en la  
metaplasticidad para la ayuda al  
diagnóstico clínico

Víctor Vives Boix



Tesis **Doctorales**

UNIVERSIDAD de ALICANTE

Unitat de Digitalització UA  
Unidad de Digitalización UA



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Departamento de Tecnología Informática y Computación  
Escuela Politécnica Superior

# **Modelos neuronales basados en la metaplasticidad para la ayuda al diagnóstico clínico**

Víctor Vives Boix

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Tesis presentada para aspirar al grado de*

DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE ALICANTE

DOCTORADO EN INFORMÁTICA

*Dirigida por*

Dr. Daniel Ruiz Fernández



A mis padres con especial cariño.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



*«Intelligence is the ability to adapt to change.»*

Stephen William Hawking



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



# Resumen

La inteligencia artificial tiene el potencial de transformar radicalmente la asistencia sanitaria aportando gran rapidez en la gestión de la información que manejan los profesionales y repercutiendo directamente en sus actuaciones. Los estudios más recientes sobre el rol actual de la inteligencia artificial en la medicina y la atención sanitaria, identifican cuatro líneas principales de investigación directamente relacionadas con la mejora de los sistemas de ayuda a la decisión clínica: gestión de los servicios de salud, medicina predictiva, datos del paciente y toma de decisiones clínicas. En esta tesis doctoral nos centramos en la segunda línea de investigación, la medicina predictiva, con el objetivo de mejorar el rendimiento de los actuales métodos y algoritmos de inteligencia artificial para el diagnóstico clínico. Para ello, se ha incorporado en algunas de las redes neuronales artificiales más utilizadas de la literatura actual, una propiedad biológica que emerge del cerebro y que está directamente relacionada con la homeostasis, la memoria y el aprendizaje: la metaplasticidad sináptica.

La metaplasticidad sináptica es un fenómeno biológico que se define brevemente como la plasticidad de la plasticidad sináptica, lo que significa que la historia previa de la actividad sináptica determina su plasticidad actual. Este fenómeno interfiere con algunos de los mecanismos subyacentes que se consideran importantes en los procesos de memoria y aprendizaje, como la potenciación a largo plazo y la depresión a largo plazo. En un modelo computacional la metaplasticidad sináptica se define como metaplasticidad artificial, un procedimiento de aprendizaje que produce una mayor ponderación de los pesos sinápticos de los patrones menos frecuentes que de los patrones más frecuentes, como una forma de extraer más información de los primeros que de los segundos. Esta mejora se estima que puede afectar al rendimiento en las redes neuronales artificiales tanto en términos de precisión como en tiempos de convergencia o velocidad de aprendizaje. Así mismo, dadas ambas mejoras, se plantea abordar también uno de los grandes problemas de la inteligencia artificial en medicina: el entrenamiento de redes neuronales artificiales utilizando conjuntos de datos reducidos. Este mecanismo biológico se ha incorporado en



diferentes tipos de redes neuronales artificiales como un mecanismo de actualización de pesos que modifica la ponderación en función de la frecuencia de un patrón. Además, dadas las particularidades de cada arquitectura de red neuronal, la modificación de sus procesos de aprendizaje para la incorporación de la metaplasticidad artificial no es una tarea trivial.

En este trabajo se han utilizado dos tipos de redes neuronales artificiales orientadas al análisis de datos y al diagnóstico por imagen, respectivamente: las redes neuronales artificiales de base radial y las redes neuronales convolucionales. Para la primera, se ha incorporado la metaplasticidad artificial modificando el aprendizaje en tres fases, mientras que para la segunda, se ha modificado el proceso de convolución de las capas convolucionales de la red. En ambos casos se ha logrado que la red neuronal mejore su rendimiento tanto en términos de precisión como en velocidad de convergencia, confirmando así las hipótesis iniciales.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

# Abstract

Artificial intelligence applications have the potential to radically transform medicine and healthcare by providing greater speed in the management of information handled by professionals and directly impacting their actions. The most recent studies on the current role of artificial intelligence in medicine and healthcare identify four main lines of research directly related to the improvement of clinical decision support systems: management of health services, predictive medicine, patient clinical data and clinical decision making. In this thesis we focus on the second line of research, predictive medicine, with the aim of improving the performance of current artificial intelligence methods and algorithms for clinical diagnosis. Therefore, a biological property that emerges from the brain and that is directly related to homeostasis, memory and learning has been incorporated into some of the most widely used artificial neural networks in current literature: synaptic metaplasticity.

Synaptic metaplasticity is a biological phenomenon that is briefly defined as the plasticity of synaptic plasticity, which means that the previous history of synaptic activity determines its current plasticity. This phenomenon interferes with some of the underlying mechanisms that are considered important in both memory and learning processes, such as long-term potentiation and long-term depression. In a computational model, synaptic metaplasticity is defined as artificial metaplasticity, a learning procedure that produces a higher assessment of the synaptic weights of less frequent patterns than of more frequent patterns, as a way to extract more information from less frequent than from more frequent patterns. This improvement is estimated to affect performance in artificial neural networks both in terms of accuracy and in terms of convergence time or learning speed. Likewise, given both improvements, it is also proposed to tackle one of the great problems of artificial intelligence in medicine: the training of artificial neural networks with small datasets. This biological mechanism has been incorporated into different types of artificial neural networks as a weight update mechanism that modifies the weighting based on how frequent a pattern is. Furthermore, given the particularities of each neural

network architecture, modifying its learning processes to incorporate artificial metaplasticity is not a trivial task.

In this work we have used two types of artificial neural networks oriented to data analytics and image classification, respectively: radial basis function networks and convolutional neural networks. For the first, artificial metaplasticity has been incorporated by modifying the three-phases learning, while for the second, it has been included in the convolutional process of convolutional layers of the network. In both cases, the neural network has been able to improve its performance in terms of both accuracy and convergence rate, thus confirming the initial hypotheses.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

# Agradecimientos

Han sido cinco años en los que mucha gente ha contribuido con su tiempo y esfuerzo en la realización de esta tesis doctoral. Por eso, estas primeras líneas van dedicadas a todos vosotros por haber aportado conocimiento, motivación, consejo, cariño, compañía y consideración, entre otros, en cualquiera de las etapas de este largo camino. Aun así, hay un grupo reducido de personas a los que me gustaría hacer mención especial por sus enormes contribuciones a este trabajo y porque sin ellas no estaría escribiendo estas líneas hoy.

En primer lugar quiero dar las gracias a Dani, por haberme dado la oportunidad de iniciarme en la investigación con aquellas prácticas curriculares hace ya más de siete años. He aprendido mucho de ti desde aquel día y siempre te he tenido como un referente tanto profesional como personal. No podría haber elegido mejor director para este viaje, espero que podamos seguir trabajando juntos mucho tiempo.

También quiero dar las gracias a todo el equipo de Nouss Intelligence SL. A la dirección, por hacer siempre todo lo posible por adaptar el trabajo a la vida personal y no al revés, esa filosofía me ha dado la oportunidad de finalizar esta tesis con la calidad que merece. Al equipo, por ser mucho más que compañeros y, en incontables veces, por ser mucho más que amigos.

Gracias a Naiara, mi pilar de apoyo estos últimos años y mi compañera de éxito, estrés y ansiedad. Una tesis y una oposición, la tormenta perfecta. Si emociona pensarlo, imagínate hacerlo.

Gracias a Raúl, por hacer que me esfuerce constantemente por ser un buen hermano mayor y un buen referente. Nunca pierdas esa personalidad y actitud tuyas que tanto me gustan de ti.

Por último y más importante, gracias a mis padres, por priorizar nuestra educación por encima de todo. No hay palabras que puedan describir el agradecimiento que siento por todo el esfuerzo que habéis puesto en nosotros y por todo lo que nos habéis dado hasta hoy. Gracias, de corazón.



# Índice general

<b>I Síntesis</b>	<b>15</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>17</b>
1.1. Introducción . . . . .	18
1.2. Marco teórico . . . . .	19
1.3. Objetivos . . . . .	21
1.4. Hipótesis . . . . .	22
1.5. Contribuciones . . . . .	23
<b>II Trabajos publicados</b>	<b>25</b>
<b>2. Fundamentals of artificial metaplasticity in radial basis function networks for breast cancer classification</b>	<b>27</b>
<b>3. Synaptic metaplasticity for image processing enhancement in convolutional neural networks</b>	<b>29</b>
<b>4. Diabetic retinopathy detection through convolutional neural networks with synaptic metaplasticity</b>	<b>31</b>
<b>III Conclusiones</b>	<b>33</b>
<b>5. Conclusiones finales</b>	<b>35</b>
5.1. Resumen de los resultados . . . . .	36

5.2. Discussión . . . . .	37
5.3. Trabajo futuro . . . . .	38
<b>Bibliografía</b>	<b>41</b>



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



**Parte I**  
**Síntesis**

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





# CAPÍTULO 1

## Introducción

En este primer capítulo se realiza una síntesis con la intención de proporcionar una visión general de la presente tesis doctoral. El capítulo se organiza en cinco secciones: en la Sección 1.1 se introducen brevemente los recientes avances de la inteligencia artificial en la medicina y la atención sanitaria; en la Sección 1.2 se establece el marco teórico que sustenta el trabajo de investigación realizado; en la Sección 1.3 se definen los objetivos generales y específicos marcados inicialmente; en la Sección 1.4, se exponen las hipótesis que han llevado a realizar el trabajo de investigación presentado en esta tesis doctoral; por último, en la Sección 1.5 se detallan las contribuciones y la justificación de la unidad temática.

### Índice

<b>1.1. Introducción</b>	<b>18</b>
<b>1.2. Marco teórico</b>	<b>19</b>
<b>1.3. Objetivos</b>	<b>21</b>
<b>1.4. Hipótesis</b>	<b>22</b>
<b>1.5. Contribuciones</b>	<b>23</b>

## 1.1. Introducción

La inteligencia artificial tiene el potencial de transformar radicalmente la asistencia sanitaria aportando gran rapidez en la gestión de la información que manejan los profesionales y repercutiendo directamente en sus actuaciones. Los denominados sistemas de ayuda a la decisión clínica (o CDSS, del inglés, *Clinical Decision Support Systems*) fueron una de las primeras aplicaciones de la inteligencia artificial en la medicina, cuyo objetivo principal era asistir a los profesionales en el proceso de toma de decisiones proporcionándoles una segunda opinión experta que reforzase su juicio. El pionero fue el sistema MYCIN (1978), un sistema experto orientado a la detección de enfermedades infecciosas en la sangre [1]. La inteligencia de estos primeros sistemas estaba basada en reglas simples de los datos de entrada, a menudo definidas utilizando formas condicionales, que se utilizaban como motor de inferencia del sistema. Sin embargo, estos métodos y algoritmos no proporcionaban suficiente ayuda a los profesionales y se utilizaban principalmente con fines investigadores. En la actualidad, avances en ramas de la inteligencia artificial como el aprendizaje automático (o en inglés, *machine learning*) y las redes neuronales artificiales, han permitido que tareas de detección, prevención, predicción y diagnóstico de enfermedades se realicen con gran precisión y rapidez, convirtiendo a los sistemas de ayuda a la decisión clínica en herramientas útiles y fiables en la carrera por mejorar la atención sanitaria en todo el mundo.

Los estudios más recientes sobre el rol actual de la inteligencia artificial en la medicina y la atención sanitaria, identifican cuatro líneas principales de investigación directamente relacionadas con la mejora de los sistemas de ayuda a la decisión clínica: (1) gestión de los servicios de salud, (2) medicina predictiva, (3) datos del paciente y (4) toma de decisiones clínicas [2].

1. El apoyo para la gestión integral de los servicios de salud es uno de los principales retos de la inteligencia artificial, no solo en el apoyo al personal sanitario sino también al personal administrativo. Esta línea de trabajo pretende proporcionar a los profesionales una mayor eficiencia en la gestión de la información clínica mejorando aspectos como la historia clínica electrónica o EHR (del inglés, *Electronic Health Record*), la administración de medicamentos, la realización de pruebas clínicas con datos heterogéneos o la comunicación entre el médico y el paciente, entre otros.
2. Otro reto de especial interés es la aplicación de la inteligencia artificial para la predicción y el diagnóstico de enfermedades. De esta forma no sólo se respaldan resultados de diagnóstico, tratamiento y predicción en una gran variedad de situaciones, sino que también permite a los profesionales adoptar una posición proactiva durante todo el proceso. Se incluyen en este punto desde el uso de redes neuronales artificiales capaces de aprender a partir de un conjunto de datos clínicos o imágenes médicas hasta avances en el análisis de pruebas genéticas integrales.

3. Esta línea se centra principalmente en los pacientes y en cómo la inteligencia artificial puede ayudar a procesar la gran cantidad de información que se puede obtener de ellos mismos para la mejora de sus propios tratamientos. Este procesamiento de la información incluye desde técnicas de modelado del cuerpo humano en 3D hasta monitorización de constantes para tratamientos de rehabilitación o cirugía. También se incluyen en esta línea de investigación avances en robótica para incrementar la precisión de tareas semi-automáticas en intervenciones quirúrgicas.
4. Por último, todos los puntos anteriores convergen en gran medida en la mejora de los procesos de toma de decisiones clínicas. Esta línea incluye todas las aplicaciones de la inteligencia artificial que, de una forma u otra, pueden ayudar a los profesionales a tomar mejores decisiones clínicas o incluso reemplazar ciertas tareas en áreas específicas de la atención sanitaria. Un ejemplo es la aplicación del procesamiento de lenguaje natural para la comprensión de la semántica de los datos y la posterior resolución de los mismos, con el objetivo de proporcionar asistencia virtual a los profesionales. Esta línea de investigación incluye además todas las aplicaciones que aceleran procesos clínicos o que tienen un impacto positivo en el coste de los servicios de salud.

En esta tesis doctoral nos centramos en la segunda línea de investigación, la medicina predictiva, con el objetivo de mejorar el rendimiento de los actuales métodos y algoritmos de inteligencia artificial para el diagnóstico clínico. Para ello, se ha incorporado en algunas de las redes neuronales artificiales más utilizadas de la literatura actual, una propiedad biológica que emerge del cerebro y que está directamente relacionada con la homeostasis, la memoria y el aprendizaje: la metaplasticidad sináptica.

## 1.2. Marco teórico

En un sistema nervioso, la sinapsis es el punto de enlace que permite la comunicación entre dos neuronas. El enlace se establece entre el axón de la neurona pre-sináptica y las dendritas de la neurona post-sináptica y la información se transmite mediante unas moléculas denominadas neurotransmisores. La eficacia sináptica del enlace es variable y cambia en función de la experiencia previa de ambas neuronas. Esa capacidad de la sinapsis para modular su eficacia es lo que se conoce como plasticidad sináptica. Los cambios en la eficacia de una conexión sináptica pueden ocurrir antes de la sinapsis para alterar las propiedades de la liberación del neurotransmisor o después de la sinapsis para modificar la capacidad de respuesta a la liberación del neurotransmisor. Los cambios pueden resultar en una mejora de la eficacia sináptica denominada potenciación a largo plazo o en una reducción denominada depresión a largo plazo. Los denominados cambios a largo plazo en las propiedades de

transmisión de la sinapsis son la base del aprendizaje y la memoria en un sistema nervioso, mientras que los cambios a corto plazo son los que permiten al sistema nervioso procesar e integrar temporalmente la información [3].

A partir de esta propiedad biológica, se utiliza el concepto de metaplasticidad sináptica en neurociencia y otros ámbitos relacionados, para indicar un mayor nivel de plasticidad sináptica. Dada esta definición, se puede afirmar que la metaplasticidad depende en gran medida del historial de activación de las sinapsis [4]. Por este motivo, un elemento importante en la metaplasticidad es el potencial de acción, el impulso nervioso que inicia la liberación de neurotransmisores y con ello el proceso de transmisión de información entre neuronas. El potencial de acción puede aumentar (hiperpolarización) o disminuir (despolarización) la diferencia de potencial de la membrana de las dendritas en la neurona postsináptica. Cuando las variaciones de la diferencia de potencial se producen en el nivel de despolarización postsináptica se inducen cambios sinápticos que intervienen directamente en el proceso que genera la metaplasticidad sináptica. Es decir, la potenciación a largo plazo se produce tras altos niveles de despolarización postsináptica, mientras que la depresión a largo plazo se produce por unos niveles bajos de despolarización. Así, la metaplasticidad se define como la modificación del umbral de potenciación a largo plazo en función del peso inicial de la sinapsis respecto al nivel de actividad previa, de forma que esta modificación implique además otra modificación tanto en el umbral de potenciación como en el de depresión a largo plazo [5]. De esta manera, la metaplasticidad sináptica evita también que las conexiones se vuelvan demasiado fuertes o demasiado débiles como resultado de los mecanismos convencionales de plasticidad sináptica.

Partiendo de esta definición, en las redes neuronales artificiales de la literatura actual se plantea incluir la metaplasticidad sináptica como una variación en la forma de modificar los pesos sinápticos, de manera que los patrones menos frecuentes se consideren de gran relevancia durante el proceso de aprendizaje. Una red neuronal artificial se define como un modelo computacional bioinspirado capaz de aprender de la misma forma que un sistema biológico, pero sin estar programado para ello explícitamente. Además, la plasticidad sináptica de las redes neuronales biológicas se ha modelado en muchas de estas redes neuronales artificiales como una modificación de los pesos sinápticos, parámetros responsables del aprendizaje y el rendimiento. Este enfoque permite conectar la metaplasticidad sináptica con la teoría de información de Shannon, que establece que los patrones menos frecuentes contienen más información que los patrones más frecuentes [6]. De esta forma, surge el concepto de metaplasticidad artificial como un procedimiento de aprendizaje que produce una mayor ponderación de los pesos sinápticos de los patrones menos frecuentes que de los patrones más frecuentes, como una forma de extraer más información de los primeros que de los segundos [7]. En la literatura actual, la metaplasticidad artificial se ha logrado implementar en redes neuronales artificiales basadas en aprendizaje supervisado como el perceptrón multicapa [8] y en aprendizaje no supervisado como los mapas auto-organizados [13].

### 1.3. Objetivos

La tendencia actual en el campo del aprendizaje automático son los estudios relacionados con el aprendizaje profundo (o del inglés, *deep learning*), un conjunto de algoritmos capaces de modelar abstracciones de alto nivel. Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados que proporcionan, el inconveniente de este tipo de algoritmos es que requiere de conjuntos de entrada de grandes dimensiones para poder obtener resultados fiables. Por este motivo, en ámbitos como la medicina y la salud en los que la mayoría de los conjuntos de datos disponibles son considerablemente pequeños, el estudio y la mejora de las redes neuronales artificiales sigue siendo de gran relevancia, tanto en arquitecturas tradicionales como en estas nuevas arquitecturas. En los últimos años, los avances logrados en neurociencia y ámbitos similares en diferentes estudios del cerebro, han impulsado varias líneas de trabajo que tratan de abordar los problemas de aprendizaje de las redes neuronales artificiales desde un punto de vista más biológico que estadístico. Estas soluciones pretenden emular algunas funcionalidades de las redes neuronales biológicas con el objetivo de mejorar el rendimiento de las redes neuronales artificiales.

El objetivo principal de este trabajo es implementar la metaplasticidad sináptica, una propiedad biológica del cerebro directamente relacionada con la homeostasis, el aprendizaje y la memoria, en redes neuronales artificiales utilizadas para el diagnóstico a partir de datos e imágenes clínicas. Para ello, podemos definir la siguiente lista de objetivos generales y específicos:

- O1: Analizar y evaluar en la literatura actual los diferentes tipos y arquitecturas de redes neuronales artificiales y seleccionar aquellas que son más apropiadas para el diagnóstico clínico a partir de datos e imágenes.
- O2: Modelar el concepto de metaplasticidad artificial en las redes neuronales artificiales seleccionadas con el objetivo de mejorar su rendimiento en términos de precisión y velocidad de convergencia.
  - Modelar el concepto de metaplasticidad artificial en redes neuronales artificiales utilizadas para tareas de análisis de datos clínicos, reconocimiento de patrones y clasificación de enfermedades.
  - Modelar el concepto de metaplasticidad artificial en redes neuronales artificiales utilizadas para tareas de procesamiento de imágenes, extracción de características y diagnósticos por imagen.
- O3: Implementar la metaplasticidad artificial en las redes neuronales artificiales seleccionadas utilizando los lenguajes de programación, librerías y *frameworks* que se consideren apropiados.
- O4: Evaluar los modelos neuronales basados en la metaplasticidad utilizando bases de datos referentes para *benchmarking*, con el objetivo de garantizar la relevancia de la propuesta frente a los trabajos de la literatura actual.

- O5: Evaluar los modelos neuronales basados en la metaplasticidad utilizando conjuntos de datos e imágenes clínicas.
- O6: Extraer conclusiones a partir de los resultados obtenidos y discutir el trabajo realizado y su viabilidad técnica en la mejora de los sistemas de ayuda a la decisión clínica actuales en tareas de medicina predictiva.

## 1.4. Hipótesis

En la literatura actual, la metaplasticidad artificial se ha logrado implementar en redes neuronales artificiales, como el perceptrón multicapa, mediante una función de pesos que modifica el algoritmo de retropropagación (del inglés, *backpropagation*) y con aplicaciones en el diagnóstico clínico con datos de pacientes con cáncer de mama [8, 9, 10, 11, 12]. Este concepto bioinspirado también se ha implementado posteriormente en redes neuronales con aprendizaje no supervisado, como los mapas auto-organizados o SOM (del inglés, *Self-Organizing Maps*), mediante una función de actualización pesos en el proceso de aprendizaje competitivo y utilizando datos de pacientes para la detección de arritmias [13]. Partiendo de estos trabajos previos, identificamos que la implementación de la metaplasticidad en otros tipos de redes neuronales artificiales no es una tarea trivial debido a las diferencias y particularidades en términos de arquitectura y del proceso de aprendizaje de cada red. En este contexto, se plantean las siguientes hipótesis:

- H1: Las redes neuronales artificiales que actualmente incluyen la metaplasticidad artificial como mecanismo de actualización de pesos ofrecen en todos los casos un mejor rendimiento que cuando no la incluyen. Por este motivo, se plantea la hipótesis de que otros tipos de redes neuronales artificiales que actualmente no incluyen este concepto bioinspirado, son susceptibles de mejorar su rendimiento con el enfoque adecuado.
- H2: El perceptrón multicapa proporciona una solución para el diagnóstico de cáncer de mama a partir del análisis de datos de pacientes. Se plantea la hipótesis de que otros tipos de redes que compartan el mismo modelo de neuronas, como las redes neuronales artificiales de base radial, puedan ofrecer soluciones más robustas en el mismo ámbito de aplicación.
  - Las redes neuronales artificiales de base radial suelen utilizarse cuando no es necesario incorporar más de una capa oculta en el modelo. Además, las redes con función de base radial aprenden más rápido y ofrecen mayor robustez que el perceptrón multicapa cuando existen datos que pueden provocar ruido o ejemplos adversarios [14]. Ambos casos están presentes en los conjuntos de datos clínicos [15].
- H3: Las redes neuronales convolucionales se han convertido en las arquitecturas líderes en tareas de reconocimiento, detección y clasificación de

imágenes. Se plantea la misma hipótesis que para el caso anterior, asumiendo que la incorporación de la metaplasticidad en este tipo de redes podría mejorar su rendimiento.

- El aprendizaje con redes neuronales convolucionales utilizando arquitecturas más profundas se ha convertido en una tendencia en los últimos años. Sin embargo, las evidencias empíricas muestran que las mejoras de rendimiento no siempre se pueden lograr añadiendo más y más capas de profundidad [16]. Esta premisa ha generado intentos de mejora desde otros puntos de vista como utilizar funciones de activación no lineal [17, 18, 19], componentes de supervisión [20, 21, 22], nuevos mecanismos de regularización [23, 24, 25, 26] u otras técnicas de optimización [27, 28]. En este marco, se justifica la utilización de nuevos mecanismos bioinspirados como propuesta para la mejora de este tipo de redes neuronales artificiales.
- En la literatura actual existen numerosas arquitecturas de redes neuronales convolucionales que ofrecen un excelente rendimiento en el procesamiento de imágenes clínicas. Se considera que, logrando incorporar la metaplasticidad artificial en el algoritmo de retropropagación del proceso de convolución, estas arquitecturas podrían beneficiarse de las mejoras de rendimiento, independientemente del número de capas o de los bloques adicionales que incluyen algunas de ellas (como los bloques residuales en las arquitecturas *ResNet* [29] o los bloques densos en las *DenseNet* [30]).
- Actualmente la falta de datos de carácter público de diferentes enfermedades y patologías provoca un cuello de botella para la aplicación del aprendizaje profundo al análisis y procesamiento de imágenes médicas [31]. Por tanto, se espera que el aumento de la velocidad de convergencia provocado por la incorporación de la metaplasticidad permita la posibilidad de que el proceso de aprendizaje no se vea afectado cuando se entrenan las redes convolucionales con conjuntos reducidos de imágenes, manteniendo además un alto porcentaje de precisión e incluso llegando a mejorarlo en algunos casos.

## 1.5. Contribuciones

Este trabajo recoge contribuciones en dos vertientes de la inteligencia artificial, las redes neuronales artificiales y el aprendizaje automático en la tarea del diagnóstico clínico: el análisis de datos (o en inglés, *data analytics*) y el procesamiento de imágenes (o en inglés, *image processing*). Estas dos vertientes incluyen de forma implícita otras áreas como el reconocimiento de patrones (o en inglés, *pattern recognition*) y la selección y extracción de características (o en inglés, *feature selection and feature extraction*), respectivamente. Las contribuciones realizadas en estas áreas se distribuyen de la siguiente manera:



- C1: La primera contribución es la implementación de la metaplasticidad artificial en redes neuronales artificiales de base radial mediante un aprendizaje en tres fases [32]. En esta red se ha logrado adaptar el algoritmo de retropropagación y la función que simula la metaplasticidad artificial para optimizar de forma simultánea el conjunto completo de parámetros de la red: centro, anchura (o desviación de la función de base radial) y pesos. Las pruebas se han realizado con tres bases de datos públicas con datos clínicos de pacientes con cáncer de mama. En los tres casos se muestra una mejora de la red neuronal en términos de precisión en el diagnóstico clínico y en velocidad de convergencia en el proceso de aprendizaje.
- C2: La segunda contribución consiste en la implementación de la metaplasticidad artificial en redes neuronales convolucionales para tareas de procesamiento de imágenes. En este tipo de red se ha incluido la metaplasticidad artificial como una función de actualización de pesos en la fase de retropropagación del proceso de convolución para cada una de las capas convolucionales. La incorporación de este mecanismo en las capas convolucionales permite que cualquier arquitectura de red neuronal convolucional pueda aprovecharse de su uso. Para la evaluación de la propuesta se utilizaron diferentes arquitecturas de vanguardia en redes neuronales convolucionales y un conjunto de datos para *benchmarking* con diferentes tipos y calidades de imágenes. Las arquitecturas utilizadas y mejoradas añadiendo capas convolucionales con metaplasticidad han sido las siguientes: *LeNet-5* [33], *AlexNet* [34], *GoogLeNet* [35], *VGG16* y *VGG32* [36], *ResNet50* [29] y *DenseNet121* y *DenseNet169* [30].
- C3: La última contribución consiste en la implementación de la metaplasticidad artificial en redes neuronales convolucionales para el diagnóstico temprano de la retinopatía diabética. Se ha logrado mejorar la precisión de los sistemas actuales incluso entrenando la red neuronal con un número de imágenes muy inferior al utilizado en la literatura actual. También se aprecia una considerable mejora en la velocidad de aprendizaje de las distintas arquitecturas de redes neuronales convolucionales utilizadas: *VGG16* [36], *InceptionV3* [35], *ResNet50* [29] y *DenseNet121* [30].



**Parte II**

**Trabajos publicados**

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



# CAPÍTULO 2

## Fundamentals of artificial metaplasticity in radial basis function networks for breast cancer classification

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

V. Vives-Boix, D. Ruiz-Fernández. Fundamentals of artificial metaplasticity in radial basis function networks for breast cancer classification. *Neural Computing and Applications*. 3 (2021).

Modern medicine generates data commonly used for the development of clinical decision support systems, whose usefulness often lies in the performance of the machine learning algorithms used for the processing of that data. Several lines of research seek to resemble artificial neural networks to biological ones by incorporating new bioinspired mechanisms. One of these mechanisms is the biological concept of metaplasticity, defined as the plasticity of synaptic plasticity and which has been shown to be directly related to learning and memory. It has also been shown that incorporating this mechanism into a multilayer perceptron improves the neural network performance in both accuracy and learning rate when diagnosing breast cancer. The early detection of breast cancer is one of the most important strategies to prevent deaths from this disease. In this work, we have modeled synaptic metaplasticity in a radial base function network, which converges faster than multilayer perceptrons, with the motivation to achieve a more accurate solution in the diagnosis of breast cancer.

<https://doi.org/10.1007/s00521-021-05938-3>

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

# CAPÍTULO 3

## Synaptic metaplasticity for image processing enhancement in convolutional neural networks

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

V. Vives-Boix, D. Ruiz-Fernández. Synaptic metaplasticity for image processing enhancement in convolutional neural networks. *Neurocomputing*. 462 (2021).

Synaptic metaplasticity is a biological phenomenon shortly defined as the plasticity of synaptic plasticity, meaning that the previous history of the synaptic activity determines its current plasticity. This phenomenon interferes with some of the underlying mechanisms that are considered important in memory and learning processes, such as long-term potentiation and long-term depression. In this work, we provide an approach to include metaplasticity in convolutional neural networks to enhance learning in image classification problems. This approach consists of including metaplasticity as a weight update function in the backpropagation stage of convolutional layers. To validate this proposal, we have been used eight different award-winning convolutional neural networks architectures: LeNet-5, AlexNet, GoogLeNet, VGG16, VGG32, ResNet50, DenseNet121 and DenseNet169; trained with four different popular datasets for benchmarking: MNIST, Fashion MNIST, CIFAR-10 and CIFAR-100. Experimental results show that there is a performance enhancement for each of the convolution neural network architectures in all the datasets used.

<https://doi.org/10.1016/j.neucom.2021.08.021>

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

CAPÍTULO **4**

Diabetic retinopathy detection  
through convolutional neural  
networks with synaptic  
metaplasticity

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



V. Vives-Boix, D. Ruiz-Fernández. Diabetic retinopathy detection through convolutional neural networks with synaptic metaplasticity. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 206 (2021).

**Background and objectives:** Diabetic retinopathy is a type of diabetes that causes vascular changes that can lead to blindness. The ravages of this disease cannot be reversed, so early detection is essential. This work presents an automated method for early detection of this disease using fundus colored images. **Methods:** A bio-inspired approach is proposed on synaptic metaplasticity in convolutional neural networks. This biological phenomenon is known to directly interfere in both learning and memory by reinforcing less common occurrences during the learning process. Synaptic metaplasticity has been included in the backpropagation stage of a convolution operation for every convolutional layer. **Results:** The proposed method has been evaluated by using a public small diabetic retinopathy dataset from Kaggle with four award-winning convolutional neural network architectures. Results show that convolutional neural network architectures including synaptic metaplasticity improve both learning rate and accuracy. Furthermore, obtained results outperform other methods in current literature, even using smaller datasets for training. Best results have been obtained for the InceptionV3 architecture with synaptic metaplasticity with a 95.56% accuracy, 94.24% F1-score, 98.9% precision and 90% recall, using 3662 images for training. **Conclusions:** Convolutional neural networks with synaptic metaplasticity are suitable for early detection of diabetic retinopathy due to their fast convergence rate, training simplicity and high performance.

<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106094>

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



**Parte III**  
**Conclusiones**

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



# CAPÍTULO 5

## Conclusiones finales

En este capítulo se desarrollan las conclusiones finales de la presente tesis doctoral. El capítulo se organiza en tres secciones: en la Sección 5.1 se presenta un resumen global de los resultados obtenidos en este trabajo; en la Sección 5.2 se discuten y se valoran los resultados obtenidos y las contribuciones realizadas frente a la literatura actual; por último, en la Sección 5.3 se identifican nuevas líneas de trabajo futuro que surgen de la investigación realizada en esta tesis.

### Índice

---

5.1. Resumen de los resultados . . . . .	36
5.2. Discusión . . . . .	37
5.3. Trabajo futuro . . . . .	38

---

## 5.1. Resumen de los resultados

En esta tesis se ha explorado la incorporación de un nuevo mecanismo bioinspirado en diferentes tipos de redes neuronales artificiales, con el objetivo de mejorar la medicina predictiva y los sistemas ayuda al diagnóstico clínico. En un sistema nervioso, se conoce que la metaplasticidad sináptica interfiere directamente en los procesos de aprendizaje y la memoria. Partiendo de esta premisa, se plantea la hipótesis de que este fenómeno biológico, incorporado de la forma adecuada en diferentes tipos de redes neuronales artificiales, mejore también la velocidad de convergencia y la precisión en modelos basados en aprendizaje supervisado. De los trabajos realizados y publicados podemos extraer las siguientes conclusiones.

- La incorporación de la metaplasticidad artificial en redes neuronales artificiales de base radial provoca una mejora de rendimiento en tiempos de convergencia y un aumento de la precisión en tareas de diagnóstico a partir de datos de pacientes con cáncer de mama. Los resultados se han obtenido utilizando la misma base de datos de cáncer de mama que en estudios previos con el perceptrón multicapa con metaplasticidad artificial: *Wisconsin Breast Cancer Dataset*. Como experimentación adicional, se han incluido en las pruebas dos bases de datos más de cáncer de mama de carácter público: *Coimbra Breast Cancer Dataset* y *Ljubljana Breast Cancer Dataset*. En todos los casos, la red neuronal artificial de base radial con metaplasticidad artificial ofrece mejores resultados que el perceptrón multicapa. También ofrece mejor rendimiento que otros métodos de la literatura actual como la optimización por enjambre de partículas, los algoritmos genéticos, las máquinas de soporte vectorial, los bosques aleatorios y los árboles de decisión.
- La incorporación de la metaplasticidad artificial en redes neuronales convolucionales, mejora en tiempos de convergencia y en precisión en tareas de procesamiento de imágenes. En todos los casos se logra mejorar el rendimiento sobre su misma arquitectura de red cuando se utilizan capas convolucionales con metaplasticidad. Las arquitecturas de redes convolucionales probadas han sido: *LeNet-5* [33], *AlexNet* [34], *GoogLeNet* [35], *VGG16* y *VGG32* [36], *ResNet50* [29] y *DenseNet121* y *DenseNet169* [30]. Para la validación de la propuesta, se han probado cuatro conjuntos de datos utilizados para la validación de nuevos modelos de *deep learning* y redes neuronales convolucionales: *MNIST* [37], *Fashion-MNIST* [38], *CIFAR-10* y *CIFAR-100* [39]. Estas bases de datos incluyen reconocimiento de dígitos manuscritos, artículos de ropa y vehículos y animales, respectivamente. En el caso de *CIFAR-100*, se incluyen, además, conjuntos de súper-clases con agrupaciones de vehículos y animales. Este trabajo valida la utilización de redes neuronales convolucionales con metaplasticidad en tareas de selección y extracción de características y el procesamiento de imágenes.

- Por último, la incorporación de la metaplasticidad artificial en redes neuronales convolucionales favorece la detección temprana de diferentes enfermedades y patologías. En el trabajo realizado se ha utilizado una base de datos pública con fotografías de fondo de ojo con variedad de condiciones en diferentes fases de la retinopatía diabética. El daño provocado en la retina por esta enfermedad es irreversible y no tiene signos de alarma prematuros, por lo que la única solución para prevenir estos daños es un diagnóstico temprano. La solución propuesta ofrece un rendimiento muy superior a cualquier solución de la arquitectura actual, incluso habiendo sido entrenada con un conjunto reducido de imágenes (3662) respecto a otros trabajos. Las arquitecturas de redes convolucionales probadas para el diagnóstico de esta enfermedad han sido: *VGG16* [36], *InceptionV3* [35], *ResNet50* [29] y *DenseNet121* [30]. En todos los casos ofrecen mejor rendimiento cuando se incorpora la metaplasticidad artificial. Además, la red *InceptionV3* ha proporcionado los mejores resultados en comparación con la literatura actual con un 94.46 % de precisión.

## 5.2. Discusión

En este trabajo se plantea varias hipótesis basadas en cómo la metaplasticidad sináptica puede contribuir a una mejora en el rendimiento de las redes neuronales artificiales conocidas y consecuentemente en la medicina predictiva y los sistemas de ayuda a la decisión clínica. Esta mejora se estima que puede afectar a su rendimiento tanto en términos de precisión como en tiempos de convergencia o velocidad de aprendizaje de la red. Dadas ambas mejoras, se plantea abordar también uno de los grandes problemas de la inteligencia artificial en medicina: el entrenamiento de redes neuronales artificiales con conjuntos de datos reducidos. Este mecanismo biológico se ha incorporado en diferentes tipos de redes neuronales artificiales como un mecanismo de actualización de pesos que modifica la ponderación en función de cómo de frecuente es un patrón. Dadas las particularidades de cada red neuronal artificial, la modificación de sus procesos de aprendizaje para la incorporación de la metaplasticidad no es una tarea trivial y requiere de un análisis previo y un enfoque propio para cada arquitectura.

En este trabajo se han utilizado dos tipos de redes neuronales artificiales orientadas al análisis de datos y al diagnóstico por imagen, respectivamente: las redes neuronales artificiales de base radial y las redes neuronales convolucionales. Para la primera, se ha incorporado la metaplasticidad artificial modificando el aprendizaje en tres fases, mientras que para la segunda, se ha modificado el proceso de convolución de las capas convolucionales de la red. En ambos casos, se ha logrado que la red neuronal mejorase su rendimiento frente al mismo tipo de red cuando se incorporan las modificaciones propuestas. Este enfoque, en el caso de las redes convolucionales, permite además que diferentes arquitecturas de red utilicen este mecanismo de forma inmediata,

pues todas ellas incorporan capas convolucionales a diferentes niveles.

Los resultados obtenidos muestran que enfoques bioinspirados pueden lograr mejoras en el rendimiento de las redes neuronales artificiales, más allá de intentar escalar añadiendo más y más capas en las diferentes arquitecturas. Por otra parte, a pesar de plantear una de las hipótesis como una mejora para la escasa disponibilidad de datos e imágenes clínicas para el aprendizaje de las redes neuronales, los resultados obtenidos muestran además que existe un gran potencial para cualquier ámbito de aplicación de las redes neuronales modificadas. En el caso de las redes neuronales convolucionales, la capacidad de abstraer el mecanismo de metaplasticidad de la propia arquitectura de red proporciona también un amplio abanico de posibilidades en la mejora de trabajos ya existentes en la literatura actual, así como nuevas oportunidades que surgen de este trabajo de investigación.

Por último, agilizar la detección precoz tanto de la retinopatía diabética como de cualquier otra enfermedad o patología, irreversible o no, sigue siendo uno de los mayores retos de la medicina predictiva y los sistemas de ayuda a la decisión clínica. En este trabajo, la inclusión de la metaplasticidad en redes neuronales convolucionales mejora la capacidad de la red en la detección de rasgos discriminatorios de la retinopatía diabética en imágenes de fondo de ojo. Estas mejoras de rendimiento afectan tanto a una mejora de precisión en el diagnóstico clínico como en la velocidad de aprendizaje de la red a partir de un conjunto reducido de imágenes que representan diferentes fases de la enfermedad. El diagnóstico precoz es esencial en todos los ámbitos de la medicina y la asistencia sanitaria, pero sin dejar de garantizar una alta precisión y fiabilidad en los diagnósticos que se realizan de forma automática con este tipo de técnicas de inteligencia artificial. Los resultados obtenidos muestran mayor precisión que otras técnicas de la literatura actual, incluso entrenando la red neuronal en condiciones muy inferiores, permitiendo de esta manera la posibilidad de aumentar todavía más su rendimiento en condiciones más favorables como un conjunto de imágenes mucho más extenso.

### **5.3. Trabajo futuro**

Para concluir esta tesis definimos varias líneas de investigación con las que contribuir y mejorar el trabajo presentado. En primer lugar, es posible incluir el mecanismo de metaplasticidad en cualquier arquitectura de red neuronal convolucional existente en la actualidad. Esto incluye, además de arquitecturas ya conocidas de gran profundidad [40], cualquier modificación previa que se haya realizado sobre todas estas arquitecturas. Por otra parte, a pesar de haber enfocado el mecanismo propuesto en el ámbito de la medicina predictiva, las mejoras obtenidas en rendimiento pueden ser beneficiosas en numerosos campos de aplicación de las redes neuronales artificiales. Con todo lo anterior, podemos afirmar que la inclusión de este mecanismo bioinspirado en el

sistema nervioso, puede ser beneficioso para cualquier técnica de aprendizaje supervisado obviando su aplicación, ofreciendo un amplio espectro de pruebas y nuevas líneas de investigación basadas en el contenido de esta tesis doctoral y de sus publicaciones asociadas en revistas de divulgación científica.

En resumen, podemos identificar las siguiente líneas de trabajo futuro:

- El diagnóstico precoz es esencial en diferentes enfermedades y patologías, por lo que aplicar el trabajo realizado en otras enfermedades además de la retinopatía diabética puede suponer un gran avance en medicina predictiva y, en consecuencia, en los actuales sistemas de ayuda a la decisión clínica. Esta línea de trabajo está condicionada a la obtención previa de uno o varios conjuntos de datos de diferentes enfermedades o patologías, tanto de carácter público como privado.
- La aplicación de la metaplasticidad es susceptible de mejorar el rendimiento de otras arquitecturas de redes neuronales convolucionales de mayor profundidad, así como las implicaciones subyacentes en el ámbito en el que se aplica. La inclusión de la metaplasticidad en estas arquitecturas, con el enfoque propuesto en este trabajo, es trivial, permitiendo así que esta línea de investigación pueda abordarse de forma inmediata.
- En la literatura actual existen múltiples aportaciones en las que se modifican arquitecturas de redes neuronales convolucionales utilizando diferentes estrategias para mejorar su rendimiento con distintos enfoques. Estas modificaciones incluyen, entre otros, la utilización de otras funciones de activación, nuevos componentes de supervisión, nuevos mecanismos de regulación u otras técnicas de optimización. Todas estas redes convolucionales modificadas también son susceptibles de ampliar esa mejora con la incorporación de la metaplasticidad artificial en sus capas convolucionales. Esta línea de trabajo, utilizando el enfoque propuesto en esta tesis, también puede abordarse de forma inmediata.
- Por último, la aplicación de la metaplasticidad artificial en técnicas de aprendizaje no supervisado es otra línea de trabajo con mucho potencial. En esta tesis se han abordado redes neuronales artificiales con enfoques de aprendizaje supervisado, sin embargo, existe un trabajo de la literatura actual en el que se incorpora la metaplasticidad artificial en mapas auto-organizados. Además, son varios los algoritmos de aprendizaje no supervisado que tienen una aplicación directa en distintas áreas de la medicina y la atención sanitaria [41]. Esta nueva línea de trabajo está limitada por las particularidades de cada algoritmo y de la capacidad de abstraer e incorporar en el proceso de aprendizaje un nuevo enfoque que simule las bases de la metaplasticidad sináptica.





# Bibliografía

- [1] William van Melle. MYCIN: a knowledge-based consultation program for infectious disease diagnosis. *International Journal of Man-Machine Studies*, 10(3):313–322, 1978.
- [2] Silvana Secinaro, Davide Calandra, Aurelio Secinaro, Vivek Muthurangu, and Paolo Biancone. The role of artificial intelligence in healthcare: a structured literature review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 21(1), 2021.
- [3] Mark F. Bear and Robert C. Malenka. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(3):389–399, 1994.
- [4] W C Abraham. Activity-dependent regulation of synaptic plasticity (metaplasticity) in the hippocampus. *The hippocampus: Functions and clinical relevance*, pages 15–26, 1996.
- [5] Wickliffe C. Abraham. Metaplasticity: Tuning synapses and networks for plasticity, 2008.
- [6] Claude E Shannon. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27(July 1928):379–423, 1948.
- [7] Javier R. Pelaez and Marcelo G. Simoes. Computational model of synaptic metaplasticity. In *Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks*, volume 1, pages 6–11. IEEE, 1999.
- [8] Diego Andina, Antonio Álvarez-Vellisco, Jevtic Aleksandar, and Juan Fombellida. Artificial metaplasticity can improve artificial neural networks learning. *Intelligent Automation and Soft Computing*, 15(4):683–696, 2009.
- [9] A. Marcano-Cedeño, J. Quintanilla-Domínguez, and D. Andina. Breast cancer classification applying artificial metaplasticity algorithm. *Neurocomputing*, 74(8):1243–1250, mar 2011.

- [10] A. Marcano-Cedeño, J. Quintanilla-Domínguez, and D. Andina. WBCD breast cancer database classification applying artificial metaplasticity neural network. *Expert Systems with Applications*, 38(8):9573–9579, 2011.
- [11] Diego Andina and Francisco J. Ropero-Peláez. On the biological plausibility of artificial metaplasticity learning algorithm. *Neurocomputing*, 114:32–35, 2013.
- [12] Diego Andina, Santiago Torres-Alegre, Martín J. Alarcón, Juan I. Seijas, and Marta De-Pablos-Álvaro. Robustness of artificial metaplasticity learning algorithm. *Neurocomputing*, 151(P1):49–54, 2015.
- [13] Santiago Torres-Alegre, Juan Fombellida, Juan Antonio Piñuela-Izquierdo, and Diego Andina. AMSOM: artificial metaplasticity in SOM neural networks—application to MIT-BIH arrhythmias database. *Neural Computing and Applications*, pages 1–8, jun 2018.
- [14] John Moody and Christian J. Darken. Fast Learning in Networks of Locally-Tuned Processing Units. *Neural Computation*, 1(2):281–294, jun 1989.
- [15] Adnan Qayyum, Junaid Qadir, Muhammad Bilal, and Ala Al-Fuqaha. Secure and Robust Machine Learning for Healthcare: A Survey. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 14:156–180, 2021.
- [16] Li Shen, Zhouchen Lin, and Qingming Huang. Relay Backpropagation for Effective Learning of Deep Convolutional Neural Networks. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 9911 LNCS:467–482, dec 2015.
- [17] Roxana ZahediNasab and Hadis Mohseni. Neuroevolutionary based convolutional neural network with adaptive activation functions. *Neurocomputing*, 381:306–313, mar 2020.
- [18] Daeho Kim, Jinah Kim, and Jaeil Kim. Elastic exponential linear units for convolutional neural networks. *Neurocomputing*, 406:253–266, mar 2020.
- [19] Masayuki Tanaka. Weighted Sigmoid Gate Unit for an Activation Function of Deep Neural Network. *Pattern Recognition Letters*, 135:354–359, may 2020.
- [20] William Burton, Casey Myers, and Paul Rullkoetter. Semi-supervised learning for automatic segmentation of the knee from MRI with convolutional neural networks. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 189:105328, jun 2020.
- [21] Yiping Gao, Liang Gao, Xinyu Li, and Xuguo Yan. A semi-supervised convolutional neural network-based method for steel surface defect recognition. *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing*, 61:101825, feb 2020.

- [22] Minyoung Chung, Jingyu Lee, Minkyung Lee, Jeongjin Lee, and Yeong Gil Shin. Deeply self-supervised contour embedded neural network applied to liver segmentation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 192:105447, aug 2020.
- [23] Jianshe Zhang, Cong Ma, Junmin Liu, and Guang Shi. Penetrating the influence of regularizations on neural network based on information bottleneck theory. *Neurocomputing*, 393:76–82, jun 2020.
- [24] Qing Wu, Yangfan Sun, Hui Yan, and Xundong Wu. ECG signal classification with binarized convolutional neural network. *Computers in Biology and Medicine*, 121:103800, jun 2020.
- [25] Xuhong Li, Yves Grandvalet, and Franck Davoine. A baseline regularization scheme for transfer learning with convolutional neural networks. *Pattern Recognition*, 98:107049, feb 2020.
- [26] Zohaib Mushtaq and Shun Feng Su. Environmental sound classification using a regularized deep convolutional neural network with data augmentation. *Applied Acoustics*, 167:107389, oct 2020.
- [27] Yong Guo, Jian Chen, Qing Du, Anton Van Den Hengel, Qinfeng Shi, and Mingkui Tan. Multi-way backpropagation for training compact deep neural networks. *Neural Networks*, 126:250–261, jun 2020.
- [28] Zhongke Gao, Yanli Li, Yuxuan Yang, Xinmin Wang, Na Dong, and Hsiao Dong Chiang. A GPSO-optimized convolutional neural networks for EEG-based emotion recognition. *Neurocomputing*, 380:225–235, mar 2020.
- [29] Kaiming He, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren, and Jian Sun. Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, volume 2016-Decem, pages 770–778. IEEE Computer Society, dec 2016.
- [30] Gao Huang, Zhuang Liu, Laurens van der Maaten, and Kilian Q. Weinberger. Densely Connected Convolutional Networks. *Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017, 2017-Janua:2261–2269*, aug 2016.
- [31] Johann Li, Guangming Zhu, Cong Hua, Mingtao Feng, BasheerBennamoun, Ping Li, Xiaoyuan Lu, Juan Song, Peiyi Shen, Xu Xu, Lin Mei, Liang Zhang, Syed Afaq Ali Shah, and Mohammed Bennamoun. A Systematic Collection of Medical Image Datasets for Deep Learning. jun 2021.
- [32] Friedhelm Schwenker, Hans A. Kestler, and Günther Palm. Three learning phases for radial-basis-function networks. *Neural Networks*, 14(4-5):439–458, may 2001.

- [33] Yann LeCun, Léon Bottou, Yoshua Bengio, and Patrick Haffner. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE*, 86(11):2278–2323, 1998.
- [34] Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever, and Geoffrey E Hinton. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM*, 60(6):84–90, 2017.
- [35] Christian Szegedy, Wei Liu, Yangqing Jia, Pierre Sermanet, Scott Reed, Dragomir Anguelov, Dumitru Erhan, Vincent Vanhoucke, and Andrew Rabinovich. Going deeper with convolutions. In *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, volume 07-12-June, pages 1–9. IEEE Computer Society, oct 2015.
- [36] Karen Simonyan and Andrew Zisserman. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. In *3rd International Conference on Learning Representations, ICLR 2015 - Conference Track Proceedings*, 2015.
- [37] Yann LeCun and Corinna Cortes. MNIST handwritten digit database, 2010.
- [38] Han Xiao, Kashif Rasul, and Roland Vollgraf. Fashion-MNIST: a Novel Image Dataset for Benchmarking Machine Learning Algorithms. aug 2017.
- [39] A Krizhevsky, V Nair, and G Hinton. CIFAR-10 and CIFAR-100 datasets, 2009.
- [40] Simone Bianco, Remi Cadene, Luigi Celona, and Paolo Napolitano. Benchmark analysis of representative deep neural network architectures. *IEEE Access*, 6:64270–64277, 2018.
- [41] Aikendrajit Ningthoujam and R. K. Sharma. A Review on Applications of Machine Learning in Health Care. pages 355–364, 2021.