

# La enfermedad de Alzheimer

Drs. Román Arreaza-Cardier, Román Arreaza Padilla

## Parte I

### Aspectos epidemiológicos. Patogénesis. Neuropsicología de interés. Imágenes

La enfermedad de Alzheimer (EA) descrita por Alois Alzheimer en 1907, como una "*involutio hereditaria cerebri totalis electiva anticipata acutissima*", es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central. Representa la causa más común del declinar cognitivo en el anciano, se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria, cambios en la personalidad y demencia.

### Algunos aspectos epidemiológicos

Se han publicado muchos trabajos sobre la prevalencia de las demencias y la EA, pero la comparación directa entre estas figuras es difícil debido a las diferencias metodológicas. Algunas conclusiones, no obstante, pueden establecerse: la EA es la causa principal de las demencias, siendo responsable de más de la mitad de los casos en el adulto. La prevalencia e incidencia de la EA son edad-dependientes, se espera que el número de pacientes aumente proporcionalmente con el incremento de la expectativa de vida (1-6). Se ha postulado que la demencia es un fenómeno inevitable, si se ha de vivir por muchos años (7). Otros estudios recientes han propuesto que la demencia no es inevitable sino "relacionada con la edad" (8-10). En ciudades europeas como Helsinki, la incidencia a las edades de 75, 80 y 85 años son de 4,6%, 13,1% y 23,3%, respectivamente (4). En Finlandia, se estima que, habrá 68 000 dementes para el año 2000 y cerca de 95 000 para el año 2030. El costo de la atención para estos pacientes para el año 2000 sería

de 5,9 miles de millones de marcos finlandeses y para el 2030 de 8,6 miles de millones (1). El costo de la atención a dementes en Estados Unidos de Norte América, para el año 2040 sería de 150 mil millones de dólares (11). Dado que no existe actualmente cura para la EA, ni para otras demencias, se están desarrollando técnicas de diagnóstico incipiente para poder interferir en su evolución genética.

### Revisión de la literatura

Los únicos factores clínicos de riesgo definidos para la EA, "Carro de mudanzas de Van Duijan", son el incremento de la edad y la historia familiar de demencia, también se consideran factores que incrementan el riesgo, el trauma severo en la cabeza y el síndrome neurodepresivo (12-14).

En las sociedades occidentales, la EA es la mayor causa de demencia progresiva, y la pérdida de la memoria repercute en otras funciones cognitivas y disminuye la capacidad funcional.

El grado de supervivencia es inconstante, los pacientes normalmente mueren por infecciones. La muerte ocurre aproximadamente 10 años después del ataque inicial.

Histopatológicamente, los rasgos característicos vistos en el cerebro de los pacientes con EA son la presencia de placas seniles por acumulación del  $\beta$ -amiloide ( $\beta$  A), en los espacios intersticiales, y formando tramas, en las neurofibrillas, también se deposita en el sistema cerebrovascular (15) y ocasionan daños neuronales extensos y pérdida de la sinapsis, (16). Los mismos tipos de cambios neuropatológicos ocurren en otros desórdenes neurodegenerativos y, en un menor grado, en el envejecimiento normal. La EA es un desorden edad-dependiente, la incidencia aumenta con la edad. En el ataque tardío o senil hay historia familiar de

demencia, que suele comenzar después de los 65 años, punto de corte de edad de Terry y Katzman (16), se le conoce también como forma familiar esporádica. En el “ataque temprano”, antes de los 65 años de edad, los casos familiares comprenden sólo un 10%. En el ataque tardío, los casos familiares representan el 30% de todos los pacientes con EA (12).

El diagnóstico clínico de la EA está basado en el criterio definido por el “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III-R, de la *American Psychiatric Association* 1987)” y el “*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association Work Group*”(NINCDS-ADRDA) (17).

El criterio del NINCDS-ADRDA mantiene pautas para un diagnóstico clínico de la EA, sólo probable y posible. Un diagnóstico definitivo solamente puede confirmarse con el examen neuropatológico del tejido cerebral por biopsia o en material de autopsia. El criterio de la “*Task Force of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease*” (CERAD) (18) se usa, normalmente, para el diagnóstico neuropatológico de EA. Actualmente, se ensayan imágenes por resonancia magnética de los hipocampos en el diagnóstico incipiente de EA (19).

### Aspectos clínicos

El criterio de la NINCDS-ADRDA, acogido por la OMS, define la demencia como “una condición en la cual hay declinación de la memoria y de otras funciones cognitivas en comparación con niveles previos de función, determinados en la historia clínica y por anomalías detectadas en el examen y pruebas neuropsicológicas”, y continúa: “la confirmación del síndrome demencial por pruebas neuropsicológicas debe estar basada en anomalías mensurables en dos o más aspectos de la cognición” (17).

No define la existencia de analítica temprana o de marcadores para la EA. Varios ensayos clínicos, neuropsicológicos, bioquímicos, farmacológicos y factores genéticos han sido evaluados con la finalidad de un diagnóstico temprano, pero ninguno de ellos ha calificado para esa finalidad. El diagnóstico definitivo de la EA sólo puede ser confirmado por el examen anatómo-patológico del tejido cerebral obtenido por biopsia o en la autopsia. Entonces, en

la práctica clínica, el diagnóstico se basa sólo en aspectos típicos de la enfermedad (declinación gradual y progresiva de las funciones intelectuales, sin otras distinguibles manifestaciones) y la exclusión de otras causales de demencia o disfunción cognitiva. Usualmente, un diagnóstico clínico de EA requiere un seguimiento de hasta seis meses. La pérdida de la memoria reciente es el signo típicamente más temprano de la EA. Por otra parte, simultáneamente, pueden presentarse otros síntomas neuropsicológicos, como disturbios en el juicio, en el lenguaje, en el aprendizaje, en el pensamiento abstracto, dificultades visuo-espaciales, y en la praxis. En la EA pueden además presentarse en las fases iniciales, cambios en la personalidad, desorientación, disturbios en el sueño y alucinaciones. Al comienzo de la enfermedad pueden estar presentes algunos síntomas motores, incluidos rigideces o mioclonus, pérdida de reflejos o exaltación de los mismos (20-22). En casos raros, se han descrito en la EA de comienzo, manifestaciones focales como hemiparesias o disturbios visuales (23-24). Por otra parte, todos estos síntomas pueden encontrarse en personas jóvenes y en varios cuadros demenciales no -EA (25-30).

Basados en la heterogeneidad clínica se han propuesto algunos subgrupos de EA, además de los típicos de aparición temprana y tardía (preenil/senil) como son: la de progresión lenta/rápida, humoral, mioclónica, extrapiramidal, esporádica, familiar y EA con trisomía del cromosoma 21. La existencia de estos subgrupos es algo obscuro y controversial con los verdaderos subtipos genéticos. La identificación de los verdaderos subtipos tiene un impacto en la evaluación del pronóstico de los pacientes y en la respuesta a las varias estrategias en el tratamiento (31-32).

### Patogenia de la EA

Los antecedentes, fisiopatología y patología de la EA no constituyen un concepto único, universalmente aceptado siempre. La heterogeneidad clínica, descrita anteriormente, resulta de variaciones en la distribución, cualidad y severidad en los cambios patológicos del cerebro. Esta diversidad nos lleva a asumir que la EA debe ser considerada como un síndrome convergente y no como una sola enfermedad. En efecto, la EA se considera comúnmente como multifactorial donde se combinan, la edad, aberraciones genéticas y factores ambientales que apuntan hacia una cascada patológica, presidida,

seguida o acompañada de anomalías mitocondriales y citomorfológicas, pérdida de neuronas y de conexiones sinápticas, reacciones inflamatorias, pérdida de homeostasis celular y gliosis, que eventualmente conducen a que la enfermedad aparezca. Los clásicos cambios anatomopatológicos, en un desconocido orden de importancia, son los depósitos del  $\beta$ A y los cambios neurofibrilares.

Amiloide es el término, usado en genética, para describir a un grupo de proteínas bioquímicamente heterogéneas encontradas en tejidos y en enfermedades diversas que tienen como propiedad común, el teñirse con el rojo Congo y ser resistentes a la proteólisis. El  $\beta$ A, es el mayor componente de las placas seniles (PS). La clásica PS consiste en un núcleo de neuronas distróficas rodeado por fibrillas amiloides y microglias reactivas. (Figura 1).

En las placas difusas, no-EA, el  $\beta$ A no se forma en fibrillas, no se compacta, ni ocupa el centro del elemento, no se relaciona con neuronas distróficas, ni glias. En ambos casos el  $\beta$ A puede ser encontrado en el endotelio de vasos sanguíneos neocorticales (33).

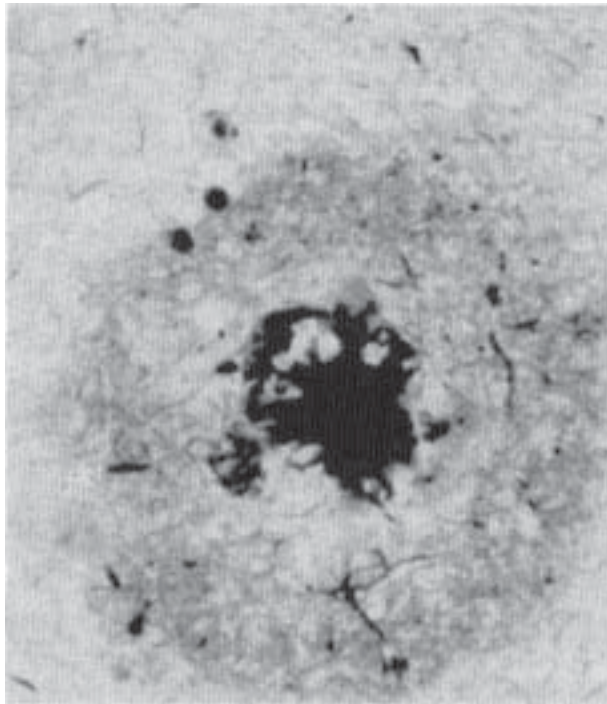


Figura 1. Placa senil en un paciente con enfermedad de Alzheimer, muestra al centro neuronas distróficas rodeadas por fibrillas amiloides y microglias reactivas. Los elementos amiloides se tiñen en púrpura con el rojo Congo.

Los cambios de las neurofibrillas pueden presentarse como marañas o tramas neurofibrilares (TNF) (Figura 2) y en "motas de algodón". Las TNF se envuelven dentro del soma de la neurona, la degradan, extravasan e invaden estructuras extraneuronales. Finalmente, son englobadas y degradadas por los astrocitos. Las TNF están compuestas por filamentos apareados en forma helicoidal, formados por microtúbulos asociados con la proteína tau como principal sub-unidad (35). Las formaciones en "motas de algodón" son neuronas anormales estrechamente relacionadas con la distribución de las TNF (36).

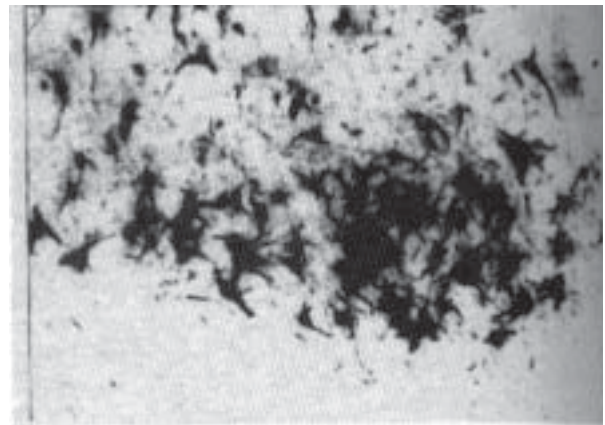


Figura 2. Muestra una acumulación excesiva de proteína  $\beta$ -amiloide, así como presencia de "marañas" neurofibrilares, junto con las placas seniles que caracterizan la histopatología de la enfermedad de Alzheimer.

Recientemente, los polimorfismos del gen Apo-E en el cromosoma 19 han sido intensamente estudiados en su relación con la EA. ApoE es una proteína plasmática que se liga al receptor de la lipo-proteína de baja densidad, relacionado con el transporte del colesterol y otros lípidos en varias células del organismo (37). ApoE está relacionada con el crecimiento y regeneración del tejido nervioso tanto central como periférico, no sólo durante el desarrollo, sino en la regeneración de las lesiones. En el sistema nervioso central Apo-E es sintetizado por los astrocitos; durante las lesiones cerebrales hay un incremento considerable de ApoE-RNA. Esto ha sido demostrado experimentalmente en los hipocampos de la rata (38-39).

El gen ApoE está localizado en el brazo proximal del cromosoma 19, en un sitio muy similar al gen responsable de la EA de aparición tardía. El fenotipo está determinado por tres diferentes alelos, épsilon 2; 3 y 4. Estos alelos determinan el polimorfismo de ApoE con el resultado de seis posibles fenotipos épsilon 2/2, 2/3, 2/4, 3/3, 3/4 y 4/4. ApoE épsilon alelo 4 es reconocido como un factor de riesgo mayor para EA de aparición tardía familiar (41) y esporádica (42-45). EA es dosis dependiente, aumenta el riesgo con el incremento del número de alelos épsilon 4 presentes (46-47). En contraste, el alelo épsilon 2 parece tener un efecto protector contra la EA (48-50). El riesgo asociado con épsilon 4 pierde su significación después de cierta edad y parece no ser mayor riesgo en las personas de muy avanzada edad (8-10).

Se desconoce el papel exacto de ApoE en la patogénesis de la EA, pero diferencias específicas de las isoformas se han identificado en el acoplamiento con la  $\beta$ -lipoproteína y con el  $\beta$ A. Se supone que ApoE e-2 y e-3 estabilizan las estructuras mientras que e-4 incrementa la vulnerabilidad o causa las alteraciones patológicas (51). Sujetos con EA que son portadores del alelo e-4 tienen, además, concentraciones más altas de colesterol total y de LDL-colesterol (52), con mayor riesgo de enfermedad coronaria (53-54); y demencia vasculocerebral, pero no para enfermedad de Parkinson con demencia (48,55,56).

### Diagnóstico histopatológico de la enfermedad de Alzheimer

Aparte de las características clínicas se requiere, siempre, la confirmación anatomopatológica para el diagnóstico definitivo de la EA.

Dos criterios histopatológicos se usan comúnmente. El primero, del *National Institute of Aging* de los Estados Unidos o criterio de Kachaturian (57), basados en la configuración semicuantitativa de las placas seniles (PS), y luego el propuesto por la CERAD (58), basado en los cambios que ocurren en las neurofibrillas. La "definición de lo definido" es siempre cuestionable. En primer lugar, el evento central de la EA es actualmente desconocido. La primera disputa que se plantea es la concerniente a la importancia de las PS versus los cambios de las neurofibrillas (TNF) en la patogénesis del proceso (59-60).

El segundo criterio, está basado en el número y

configuración de las PS y no incluye los cambios de las TNF. De todos los marcadores de la EA, los TNF parecen mostrar las mejores características, patrones de organización y distribución y mejor correlación patológica (34,61,62,8); y severidad clínica en la EA (63,66,34,8). En las etapas iniciales de la EA las TNF aparecen primero en el lóbulo medio temporal y más específicamente en el córtex entorrinal (transentorrinal pre-alfa/engrosamiento II) y/o en los hipocampos (CA1/subculum). Estas regiones se encuentran más afectadas hacia la parte terminal (67-69,8,34). Las adyacencias de la amígdala aparecen afectadas más tardíamente (34) y el patrón histopatológico es menos característico. Estas estructuras están estrechamente relacionadas por múltiples conexiones recíprocas. La patología en la EA consiste en la desconexión de la entrada, de la salida e intrínseca de estas estructuras. En etapas más tardías estos signos son más claros y pueden ser detectados en todas las áreas corticales a medida que progresa la gradual pérdida de la memoria con el avance de la enfermedad. El patrón de los depósitos de las PS es diferente al de las TNF cuando las lesiones comienzan por el isocórtex basal que cuando lo hacen por el lóbulo temporal (34).

Tercero, los hallazgos histopatológicos de la EA, pueden también encontrarse en individuos no dementes (70-73,57,63,58). Pero, el patrón de estos cambios también puede estar presente durante estadios preclínicos de la EA.

Esto también puede sugerir que la distinción entre EA y ancianidad es meramente cuestión cuantitativa. No obstante, estudios recientes, contradicen esta teoría de que la ancianidad acelerada y la EA obedecen a los mismos patrones de pérdida neuronal en los hipocampos (74,75).

En cuarto lugar, el acuerdo entre los investigadores, en relación con los hallazgos histopatológicos requeridos para el diagnóstico definitivo de EA, varía entre los que opinan que estos son moderados hasta los que dicen que son substanciales (76).

### Aspectos neuropsicológicos de interés

El criterio de las NINCDS-ADRDA propone la declinación en varias áreas de la cognición en la EA, y se requieren por lo menos en dos de éstas para el diagnóstico de demencia. No toma ningún test en especial que mida la función cognitiva, ni recomienda ninguno como específico o más sensible para la EA

u otra demencia (20).

Está claro que la función de la memoria no está únicamente basada en la integridad de los hipocampos. Siempre, en este contexto, debe considerarse la memoria como mediatizada o relacionada con los hipocampos y es de especial interés este enfoque. También revisten interés los subtipos de cognición que se consideren permanecen particularmente inafectadas por la edad y que pueden estar tempranamente en las demencias o más específicamente por la EA. Se conocen lesiones selectivas en los hipocampos que producen déficits en el almacenamiento de la memoria, mientras que están preservados recuerdos inmediatos y remotos, así como en general, la inteligencia. En contraste, una lesión aislada de la amígdala (77) o de la corteza entorrinal (78) no se considera suficiente para comprometer la memoria. Recientes conceptos de la amígdala y de la memoria, sugieren que la amígdala juega un papel en el entendimiento, y quizás en el almacenamiento de significativos eventos emocionales, como son la excitación y la atención, pero la amígdala no se considera directamente implicada en la memoria no-emocional (79-80).

Las pruebas neuropsicológicas (visuales o verbales) deben dificultar el advenimiento del recuerdo, además deben ser superadas por ancianos con facultades cognitivas normales. En segundo lugar, el fallo en estas pruebas debe ser un signo sensitivo y temprano de demencias o lesiones en los hipocampos y zonas corticales adyacentes (81-87,78).

Además, algunos estudios, por resonancia magnética del volumen reducido de los hipocampos se han correlacionado con retardo en la reacción de la memoria, coincidiendo con la sensibilidad clínica por MMSE (*Minimal Status Examination*) (88-94). El hipotálamo derecho se considera importante para la memoria visual y el izquierdo para la memoria verbal (95). Algún retardo en la aparición del recuerdo también ha sido descrito en la enfermedad de Parkinson con demencia (96,97), incluso más pronunciada que en la EA (98).

### Imágenes en la enfermedad de Alzheimer

#### Lóbulo temporal

Con el advenimiento de la era de la resonancia magnética, estudios recientes se han enfocado sobre las estructuras de lóbulo temporal, y el hipocampo es la región de interés por muchas razones: ellos son

una parte del sistema de la memoria en el lóbulo temporal (77) y es bien conocida su afectación en el curso temprano de la EA, si es que no es el sitio primario (67,69,34,8).

Estudios histopatológicos han demostrado que también la amígdala está severamente comprometida en la EA, con cambios histopatológicos que ocurren en el núcleo que recibe o va hacia el hipocampo o en proyección entorrinal (99-101). La patología de la amígdala suele aparecer en etapas más avanzadas de la enfermedad (34).

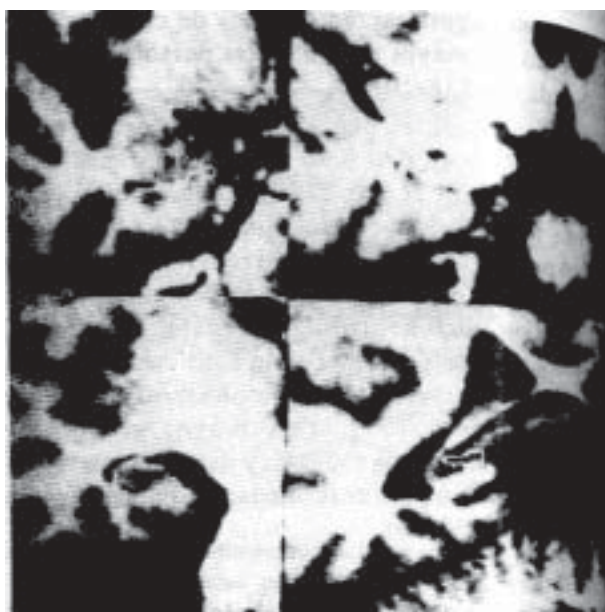


Figura 3. Imágenes por resonancia magnética de delineación del hipocampo en un paciente con enfermedad de Alzheimer, el corte más posterior está representado abajo a la derecha.

#### Imágenes de los hipocampos

Muchos estudios han tratado de evaluar tanto la anatomía normal como la patológica del hipocampo y su posible uso con fines diagnósticos, con resultados variables, según los sitios estudiados. Con el uso de imágenes planas orientadas perpendicularmente al eje mayor del hipocampo, combinado con la óptima imagen de los parámetros T1, maximizados los contrastes de la sustancia gris y blanca, se han hecho medidas de los hipocampos completos, incluida la parte anterior, no solamente practicable sino también practicable y reproducible

(102-113). En sujetos normales, muchos estudios han reportado el hipocampo derecho más largo que el izquierdo (114-118,103,111), mientras otros autores no encuentran diferencias (119,120), e incluso en un estudio se encuentra mayor el hipocampo izquierdo (121). Variaciones normales comunes, del hipocampo incluyen ranuras de los uncus (NAP) (107) y la presencia de un desarrollo del *sulcus remnant* (NAP) del hipocampo (122). Verdaderas anomalías son raras, pero pueden estar asociadas con la agenesia del corporis callosi (NAP) liscencefalia u holoprosencefalia (123).

Los primeros estudios de los hipocampos con RM en pacientes con EA (124), detectaron el área reducida en un 49% sin sobreposición, entre diez pacientes con EA y siete sujetos de control. En 1991 (125), se encontró una reducción similar de un 48,8% en el volumen de los hipocampos en ocho pacientes con EA comparados con siete controles de las mismas edades. En el mismo año (126), se introduce una variable llamada distancia interuncal (IUD). La IUD fue presentada como un simple método diagnóstico para EA; se obtiene de un solo corte simple por RM. La angulación de IUD fue considerada como reflejo de atrofia del área, del hipocampo y se propuso que un IUD de 30 mm o más sugeriría la presencia de EA. Más tarde, los datos para la normativa del IUD soportaron la hipótesis de que en sujetos normales de control, el IUD no excede los 30 mm (127). Sin embargo, estudios recientes cuestionan el valor de IUD por inexacto y, por considerable sobreposición de valores entre pacientes con EA y controles (128-130). Dimensiones lineares se han comparado con no mejor éxito (131,132,92).

En el estudio de Jack y col. (108), 85% de los volúmenes del hipocampo en EA están por debajo de los controles. Pearlson y col. en 1992 (133) encuentran que el área del hipocampo en los pacientes con EA es aproximadamente un 60% la de los controles. Scheltens y col. (88), encuentran una sensibilidad discriminatoria del 81% por comparación visual entre el hipocampo y el lóbulo temporal. Más tarde este resultado es correlacionado significativamente con atrofia volumétrica (134).

En 1993, Killiany y col. (135) fueron capaces de identificar correctamente el 100% de EA incipiente y los controles, en un análisis que incluía el estudio de los volúmenes de los hipocampos y cuerno temporal del ventrículo lateral. Controversialmente, en un estudio de Cuénod y col. en 1993 (136), la

mensura del hipocampos en un solo corte de RM no difiere significativamente entre EA incipiente y los controles normales. En concordancia con esto, Erkinjuntti y col. (132), en 1993, encuentran sólo el 41% de éxito al diferenciar EA incipiente con un grupo de control a partir de un solo corte por RM. Lehericy y col. (94) en 1994 logran un 100% de exactitud, mediante la combinación de los volúmenes de los hipocampos y la amígdala. Con sólo el volumen de los hipocampos, el mismo grupo de investigadores logra una aproximación del 89% de exactitud en la clasificación correcta de un grupo de 26 sujetos. El estudio de Frisoni y col. (137), también logra el correcto diagnóstico de EA, pero la sobreposición de los resultados con los sujetos control compromete los resultados. En el estudio de Ikeda y col. (138), el área del hipocampo en EA fue alrededor del 70% comparada con los sujetos control. En un estudio más reciente el volumen del hipocampo fue más pequeño en un subgrupo de pacientes con EA con ApoE alelo épsilon 4 (139). Las imágenes por RM de los hipocampos pueden tener, además, otra aplicación que la meramente de ayuda diagnóstica, puede ser útil en el control de aquellos pacientes con EA que podrían beneficiarse con el uso de medicamentos (140). Kirsh y col. (141) encuentran un tiempo de relaxometría prolongado en RM T2 en EA y la correlación entre T2 y la severidad clínica de la enfermedad. El hipocampo promedio T2 se encontró hasta 30 MS más largo en el grupo con EA que en los controles. Un equipo de imágenes de campos ultrabajos (0,04 T) fue utilizado para el estudio de la relaxometría. Hallazgos similares asociados a focos epilépticos en el lóbulo temporal, en los cuales la relaxometría T2 ha demostrado ser un método relativamente sensible para detectar focos epileptogénicos en el hipocampo (142). Cuando se mide en 7 T *in vitro* T2 no indica siempre la presencia o severidad de EA o variaciones entre los hipocampos (143). En forma similar, en los estudios de Christie y col. (144), los valores de la mensura T1 en 0,08 T fueron similares para EA y sujetos control.

### **Imágenes de la amígdala en EA**

Los estudios por RM localizados sobre la amígdala, también han tenido resultados diversos. Mientras algunos autores han encontrado que la atrofia de la amígdala es un indicador sensible de EA (134,137,94), otros han fallado al tratar de confirmarlo (136,140).

En un estudio previo, Pearlson y col. (134), fueron capaces de identificar correctamente el 67% de 15 pacientes con EA moderadamente severa y 100% de 16 controles, mediante los volúmenes combinados de la amígdala izquierda y de la corteza entorhinal. La amígdala estaba disminuida aproximadamente en un 35% comparada con los controles. Solamente dos cortes fueron medidos. Cuénod y col. (137) midieron los volúmenes en 11 pacientes con EA incipiente y 6 controles y encontraron una disminución de 43,5% en el volumen de la amígdala en EA, con una sola superposición entre ambos grupos. No se encontró correlación entre el tamaño de la amígdala y la edad. Lehéricy y col. (94)

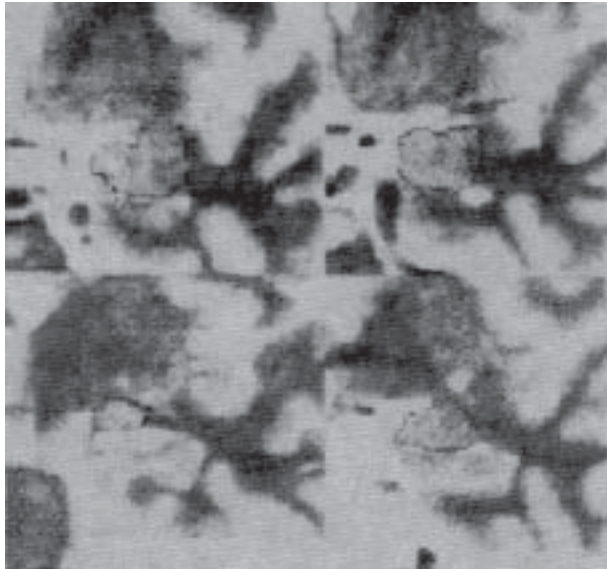


Figura 4. Ejemplos de delineación de la amígdala por RM (inversión de tonalidades para resaltarla). La amígdala es una estructura heterogénea compuesta por varios núcleos en las áreas cortical y subcortical. En detalle se considera a la amígdala incluyendo el núcleo profundo (que abarca los nucleus lateral, basal, basal accesorio y paralaminar). El núcleo superficial de la amígdala incluye el nucleus anterior cortical, el nucleus medial, el nucleus del tracto lateral olfatorio, el cortex paraamigdaloides y el nucleus posterior cortical. Así como los núcleos remanentes, el área amigdaloides anterior, el nucleus cortical, el área amigdalohippocámpal y el núcleo intercalado. (Amaral DG, Price JL, Pikänen A, Carmichael ST. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. En: Aggleton JP, editor. The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction. Nueva York: Wiley-Liss; 1992.p.1-66.

lograron un 94% de clasificación correcta en 18 pacientes con EA y 8 controles con los volúmenes de la amígdala y 100% cuando usaron los volúmenes combinados de amígdala e hipocampo. La atrofia se vio incrementada con la severidad de la enfermedad. Por otra parte, Killiany y col. (136) no detectaron diferencias significativas en el volumen de la amígdala en ocho pacientes de EA incipiente y siete controles. Otro estudio tampoco encontró diferencias significativas de atrofia de la amígdala entre EA y los sujetos control, con la excepción de un subgrupo de pacientes portadores de dos alelos ApoE épsilon 4 (140).

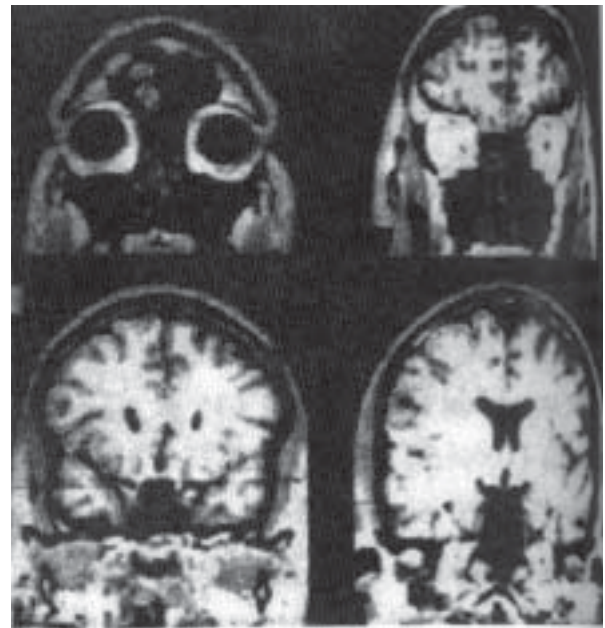


Figura 5. Ejemplos de delineación de los lóbulos frontales por RM, en un paciente con enfermedad del Alzheimer. Los cortes se realizan cada 5 mm y se miden con un intervalo de cada 5 cortes hasta un total entre 14 a 18 cortes. El corte más anterior debe elegirse entre uno en que se vea claramente gyri breve insulae. El más caudal debe incluir el primer corte donde se haga patente la comisura anterior. En el corte más posterior se delimita claramente una línea desde el fondo de la fisura lateral (sulcus ventral insular) las inmediaciones de la fisura coroidal con la finalidad de separar el lóbulo temporal del lóbulo frontal. El volumen de los ventrículos laterales también se mide y se subtrae del volumen del corte. El volumen de cada corte se multiplica por tres y luego se suman.

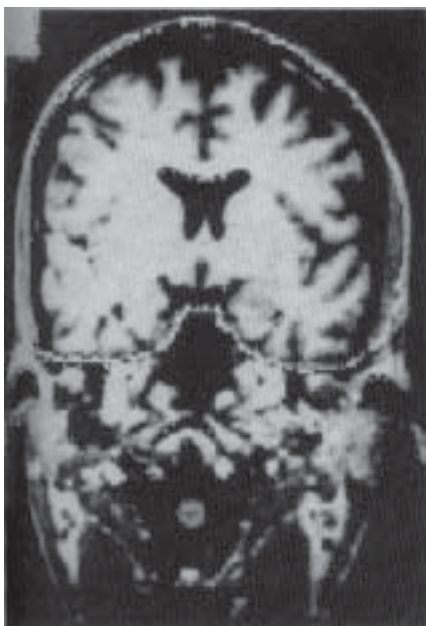


Figura 6. El diámetro intracraneal (ICW) es una variable que se utilizaba en la normalización del índice de la distancia inter-uncal (IUD). El ICW es una línea trazada al través del interior del cráneo que mide la horizontal a nivel de la cabeza de los hipocampos. En caso de que estos no encuentren al mismo nivel horizontal, la línea será trazada horizontalmente a nivel del punto medio del IUD.

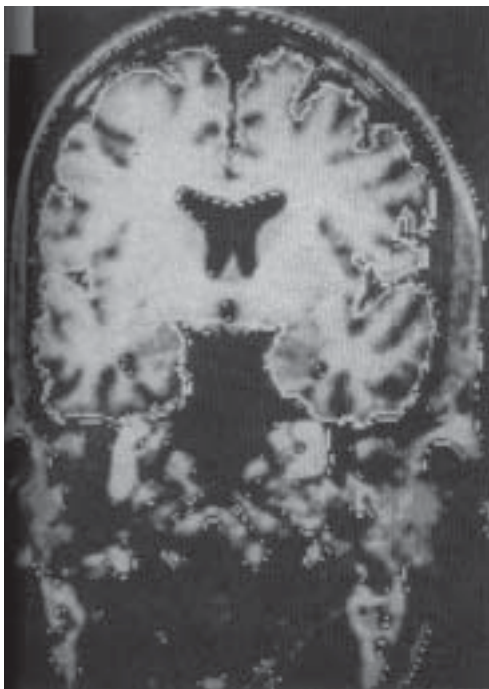


Figura 7. Área cerebral coronal.

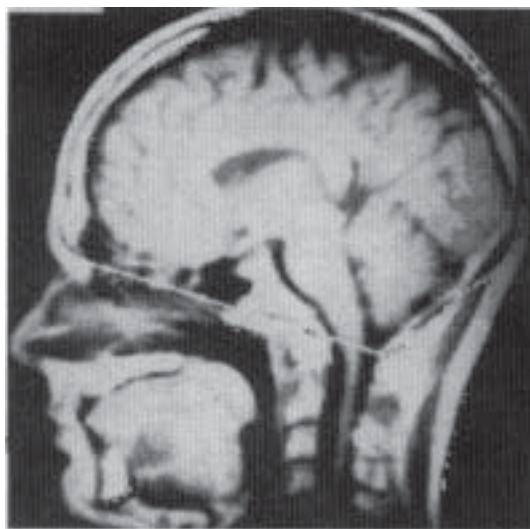


Figura 8. Área cerebral corte sagital.

#### REFERENCIAS

1. Sulkava R, Wikström J, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V, Lahtela K, Palo J. Prevalence of severe dementia in Finland. *Neurology* 1985;35:1025-1029.
2. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafström M, Holmén K, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex and education. *Neurology* 1991;41:1886-1892.
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MMB, Copeland JRM, Dartigues J-F, Engedal K, Hagnell O, Heeren TJ, Jonker C, Lindesay J, Lobo A, Mann AH, Mölsä PK, Morgan K, O'Connor DW, da Silva Droux A, Sulkava R, Kay DWK, Amaducci L, del EURODEM-Prevalence Research Group. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 1991;30:817-824b.
4. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Valvanne J, Tilvis R. Prevalence of dementia in the city of Helsinki. *Acta Neurol Scand* 1993;87:106-110.
5. Wernicke TF, Reischies FM. Prevalence of dementia in old age: clinical diagnoses in subjects aged 95 years and older. *Neurology* 1994;44:250-253.
6. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L-A, Svanborg A. A population based study of dementia in 85 year-olds. *N Engl J Med* 1993;328:153-158.
7. Drachman DA. If we live long enough, will we all be demented? *Neurology* 1994;44:1563-1565.
8. Hyman BT, West HL, Rebeck GW, Lai F, Mann DMA.



- Neuropathological changes in Down's syndrome hippocampal formation. Effect of age and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 1995;52:373-378.
9. Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia "age related" or ageing-related"? - evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995;346:931-934.
  10. Sobel E, Louhija J, Sulkava R, Davanipour Z, Kontula K, Miettinen H, et al. Lack of association of apolipoprotein E allele 4 with late-onset Alzheimer's disease among Finnish centenarians. *Neurology* 1995;45:903-907.
  11. Schneider EL, Guralnik JM. The aging in America. *JAMA* 1990;263:2335-2340.
  12. Van Duijin CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer J, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A, del Euroderm risk research group: Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl 2):13-20.
  13. Mortimer J, Van Duijin CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hoffman A, del Eurodem risk factors research group: Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl 2):28-35.
  14. Jorm AF, Van Duijin CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Kokmen E, Kondo K, Mortimer J, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman, del Euroderm risk factors research group: Psychiatric history and related exposures as risk exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl 2):43-47.
  15. Selkoe DJ. Biochemistry of altered brain proteins in Alzheimer's disease. *Ann Rev Neuroci* 1989;12:463-490.
  16. Terry RD, Katzman R. Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1983;14:497-506.
  17. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
  18. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L, con la participación de los patólogos del CERAD. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Parte II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479-486.
  19. Laakso M. MRI of hippocampus in incipient Alzheimer's disease: University of Kuopio, Series of Reports. Department of Neurology, N° 37, 88 pgs. + apendix 1998. <http://www.uku.fi/laitokset/neuro/37the.htm>.
  20. Friedland RP. 'Normal'-pressure hydrocephalus and the saga of the treatable dementias. *JAMA* 1989;262:2577-2581.
  21. Friedland RP, Koss E, Haxby JV, Grady CL, Luxenburg J, Schapiro MB, Kaye J. The clinical and biological heterogeneity of Alzheimer's disease. *Ann Intern Med* 1988;109:298-311.
  22. Friedland RP. Alzheimer's disease: clinical features and differential diagnosis. *Neurology* 1993;43(Suppl 4):45-51.
  23. Jagust WJ, Davies P, Tiller-Borcich, Reed BR. Focal Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:14-19.
  24. Levine DN, Lee JM, Fisher CM. The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study. *Neurology* 1993;43:305-313.
  25. Gibb WRG, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 1985;110:1131-1153.
  26. Mayeux R, Denáro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang M-X, Cote LJ, Stern Y. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992;49:492-497.
  27. Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P. Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:353-361.
  28. Kritchevsky M, Squire LR. Transient global amnesia: evidence for extensive, temporally graded retrograde amnesia. *Neurology* 1989;39:213-218.
  29. Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, Frey WH II. Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. *Neurology* 1993;43:289-292.
  30. Duffy, O' Carrol.
  31. Blass JP. Pathophysiology of the Alzheimer's syndrome. *Neurology* 1993;43 (Suppl 4):25-38.
  32. Byrne EJ, Arie T. Tetrahydroaminoacridine and Alzheimer's disease. For the few, but we don't know which few. *BMJ* 1994;308:868-869.
  33. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-890.
  34. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of

- Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
35. Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA. Tau proteins and neurofibrillary degeneration. *Brain Pathol* 1991;1:279-286.
  36. Perry G, Kawai M, Tabaton M, Onorato M, Mulvihill P, Richey P, et al. Neuropil treads of Alzheimer's disease show a marked alteration of the normal cytoskeleton. *J Neurosci* 1991;11:1748-1755.
  37. Mahley RW. Apolipoprotein E. Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-630.
  38. Poirier J, Hess M, May P, Finch CE. Apolipoprotein E and GFAP-RNA in hippocampus during reactive synaptogenesis and terminal proliferation. *Mol Brain Res* 1991;11:97-106.
  39. Poirier J, Baccichet A, Gauthier S. Cholesterol synthesis and lipoprotein reuptake during synaptic remodeling in hippocampus in adult rats. *Neuroscience* 1993;55:81-90.
  40. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, Yamaoka LH, Hung W-Y, Alberts MJ. Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991;48:1034-1050.
  41. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:4725-4727.
  42. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, St. George-Hyslop PH, Pricak-Vance MA, Joo SH. Association of apolipoprotein E allele 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-1472.
  43. Kuusisto J, Koivisto K, Kervinen K, Mykkänen L, Helkala E-L, Vanhanen M. Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study. *Br Med J* 1994;309:636-638.
  44. Lehtovirta M, Laakso MP, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala E-L, et al. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience* 1995;67:65-72b.
  45. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, Kainulainen K, Vuorio A, Verkkoniemi A, et al. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of  $\beta$ -amyloid protein. *N Engl J Med* 1995;333:1242-1247.
  46. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-923.
  47. Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C, Bianchetti A, D'Acquarica AL, Govoni S, et al. Apolipoprotein E 4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia* 1994;5:240-242.
  48. Benjamin R, Leake A, McArthur FK, Ince PG, Candy JM, Edwardson JA, et al. Protective effect of apoE epsilon 2 in Alzheimer's disease (carta). *Lancet* 1994;344:473.
  49. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr, et al. Protective effect of apolipoprotein E type allele for late onset Alzheimer's disease. *Nature Genet* 1994;7:180-184.
  50. Royston MC, Mann D, Pickering Brown S, Owen F, Perry R, Raghavan R, et al. Apolipoprotein E 2 allele promotes longevity and protects patients with Down's syndrome from dementia. *NeuroReport* 1994;5:2583-2585.
  51. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:4725-4727.
  52. Uttermann G, Kindermann I, Kaffarnik H, Steinmertz A. Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia. *Hum Genetics* 1984;65:232-236.
  53. Menzel HJ, Kladezky RG, Assmann G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary heart disease. *Arteriosclerosis* 1983;3:310-315.
  54. Stengård JH, Zerba KE, Pekkanen J, Ehnholm C, Nissinen A, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Circulation* 1995;91:265-269.
  55. Marder K, Maestre G, Cote L, Mejia H, Alfaro B, Halim A, et al. The apolipoprotein E4 allele in Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1994;44:1330-1331.
  56. Koller WC, Glatt SL, Hubble JP, Paolo A, Tröster AI, Handler MS. Apolipoprotein E genotypes in Parkinson's disease with and without dementia. *Ann Neurol* 1995;37:242-245.
  57. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985;42:1097-1291.
  58. Mirra SS, Heyman A, McKel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L, participating CERAD neuropathologists. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479-486.
  59. Roses AD. Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer's disease expression:  $\beta$ -amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype

- and duration of disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:429-437.
60. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: A central role for amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:438-477.
  61. Jellinger K, Braak H, Braak E, Fischer P. Alzheimer lesions in the entorhinal region and isocortex in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1991;640:203-209.
  62. Price JL, Davis PB, Morris JC, White DL. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1991;12:295-312.
  63. Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, Scott R, Mehler M. Clinico-pathological studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology* 1988;38:1682-1687.
  64. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte T, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:631-639.
  65. Berg L, McKeel DW, Miller JP, Baty J, Morris JC. Neuropathological indexes in demented and nondemented persons aged 80 and older. *Arch Neurol* 1993;52:594-600.
  66. Bierer LM, Hof PR, Purohit DP, Carlin L, Schmeidler J, Davis KL, Perl DP. Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995;52:81-88.
  67. Hyman BT, Damasio AR, Van Hoesen GW, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell specific pathology isolates the hippocampal formulation. *Science* 1984;225:1168-1170.
  68. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology* 1990;40:1721-1730.
  69. Ball MJ, Hachinski V, Fox A, Kirshen AJ, Fisman M, Blume W, Kral VA, Fox H. A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet* 1985;i:14-16.
  70. Ulrich J. Alzheimer changes in nondemented patients younger than sixty-five: possible early stages of Alzheimer's disease and senile dementia of Alzheimer type. *Ann Neurol* 1985;17:273-277.
  71. Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT. Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:1681-1688.
  72. Bouras C, Hof PR, Morrison JH. Neurofibrillary tangle densities in the hippocampal formation in a nondemented population define subgroups of patients with differential early pathologic changes. *Necrosi Lett* 1993;153:131-135.
  73. Langui D, Probst A, Ulrich J. Alzheimer's changes in non-demented and demented patients: a statistical approach to their relationships. *Acta Neuropathol* 1995;89:57-62.
  74. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet* 1994;344:769-772.
  75. Bobinski M, Wegiel J, Wisniewski HM, Tarnawski M, Reisberg B, Mlodzik B, et al. Atrophy of hippocampal formation subdivisions correlates with stage and duration of Alzheimer's disease. *Dementia* 1995;6:205-210.
  76. Paulus W, Brancher C, Jellinger K. Interrater reliability in the neuropathologic diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:329-332.
  77. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991;253:1380-1386.
  78. Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 1995;33:441-459.
  79. Gallagher M, Holland PC. The amygdala complex: Multiple roles in associative learning and attention. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:11771-11776.
  80. Clark GA. Fear and loathing in the amygdala. *Current Biology* 1995;5:246-248.
  81. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ. Recall and recognition on memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 1988;24:214-217.
  82. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, van Belle G, Fillebaum G, Mellitis ED, Clark C, and the CERAD investigators. The Consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease (CEERAD). Part I Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.
  83. Petersen RC, Smith G, Kokmen E, Ivnik RJ, Tangalos EG. Memory function in normal aging. *Neurology* 1992;42:396-401.
  84. Petersen RC, Smith GE, Ivrik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44:867-872.
  85. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease: use of neuropsychological measures developed for the Consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1992;49:448-452.

86. Howieson DB, Holma LA, Kaye JA, Oken BS, Howieson J. Neurologic function in the optimally healthy oldest old: Neuropsychological evaluation. *Neurology* 1993;43:1882-1886.
87. Golomb J, Kluger A, de Leon MJ, Ferris SH, Convit A, Mittelman MS, et al. Hippocampal formation size in normal human aging a delayed secondary memory performance. *Learning & Memory* 1994;1:45-54.
88. Scheltens Ph, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch, Kuiper M, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1992;55:967-972.
89. Golomb J, de Leon MJ, George AE, Kluger A, Convit A, Rusinek H, et al. Hippocampal atrophy correlates with severe cognitive impairment in elderly with suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Psychiatric* 1994;57:590-593.
90. Deweer B, Lehericy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, Marsault C, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1995;58:590-597.
91. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:51-54.
92. Scheltens Ph, Barkhof F, Leys D, Wolters ECh, David R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology* 1995;45:883-888.
93. Golomb J, Kluger A, de Leon MJ, Ferris SH, Convit A, Mittelman MS, et al. Hippocampal formation size in normal human aging: a correlated of delayed secondary memory performance. *Learning & Memory* 1994;1:45:54.
94. Lehericy S, Baulac M, Chiras J, Piérot L, Marin N, Pillon B, et al. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR* 1994;15:927-937.
95. Miller LA, Munoz DG, Finmore M. Hippocampal sclerosis and human memory. *Arch Neurol* 1993;50:391-394.
96. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Cognitive impairment associated with early Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:557-561.
97. Mahler ME, Cummings JL. Alzheimer disease and the dementia of Parkinson disease: Comparative investigations. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990;4:133-149.
98. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ. Recall and recognition on memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1988;24:214-217.
99. Kromer-Vogt LJ, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Pathological alterations in the amygdala in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1990;37:377-385.
100. Scoot SA, DeKosky ST, Scheff W. Volumetric atrophy of amygdala in Alzheimer's disease: quantitative serial reconstruction. *Neurology* 1991;41:351-356.
101. Mann DMA. The neuropathology of amygdala in ageing and in dementia. En: Agleton JP, editor. *The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction*. Nueva York: Wiley-Liss; 1992.p.575-593.
102. Naidich TP, Daniels DL, Haughton VM, Williams A, Pojunas K, Palacios E. Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic MR correlation. *Radiology* 1987;162:747-754.
103. Press GA, Amaral DG, Squire LR. Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high resolution magnetic resonance imaging. *Nature* 1989;341:54-57.
104. Squire LR, Amaral DG, Press GA. Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci* 1990;10:3106-3117.
105. Broen RA, Cheung G. Relationship of hippocampus and amygdala to coronal MRI landmarks. *Magn Reson Imaging* 1991;9:449-457.
106. Bronen RA, Cheung G. MRI of the normal hippocampus. *Magn Reson Imaging* 1991;9:497-500.
107. Bronen RA, Cheung G. MRI the temporal lobe: normal variations, with special reference toward epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1991;9:501-507.
108. Jack CR Jr, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:183-188.
109. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, O'Brien PC, Marsh WR. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1992;31:138-146.
110. Tien RD, Felsberg GJ, Crain B. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high resolution fast spin echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *AJR* 1992;159:1309-1313.
111. Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones Gotman M, Peters T, Oliver A, et al. Anatomical basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by mag-

- netic resonance imaging. *Neurology* 1992;42:1743-1750.
112. Bartzokis G, Mintz J, Marx P, Osborn D, Gutkind D, Chiang F, et al. Reliability of in vivo measures of hippocampus and other brain structures using MRI. *Magn Reson Imaging* 1993;11:993-1006.
  113. Mark LP, Daniels DL, Naidich TP, Williams AL. Hippocampal anatomy and pathologic alterations on conventional MR images *AJNR* 1993;14:1237-124.
  114. Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989;172:549-554.
  115. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:756-765.
  116. Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A, Vaino P, Hänninen T, Hallikainen M, et al. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology* 1994;44:1660-1668.
  117. Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, DeMent S, Shear PK, Sullivan EV, et al. Volumetric MRI Assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:501-516.
  118. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus. *Neurobiol Aging* 1995;16:591-606.
  119. Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD, Straughan K, Stevens JM. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992;115:1001-1015.
  120. Bhatia S, Bookeheimer SY, Gaillard WD, Theodore WH. Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry: normative data. *Neurology* 1993;43:2006-2010.
  121. Ashtari M, Barr WB, Schaul N, Borgerts B. Three dimensional fast low-angle shot imaging and computerized volume measurement of the hippocampus in patients with chronic epilepsy of the temporal lobe. *AJNR* 1991;12:941-947.
  122. Sasaki M, Sone M, Ehara S, Tamakawa Y. Hippocampal sulcus remnant: potential cause of change in signal intensity in the hippocampus. *Radiology* 1993;188:743-746.
  123. Baker LL, Barkovich AJ. The large temporal horn: MR analysis in developmental brain anomalies versus hydrocephalus. *AJNR* 1992;13:115-122.
  124. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988;8:200-208.
  125. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:51-54.
  126. Dahlbeck SW, McCluney KW, Yeakley JW, Fenstermacher MJ, Bonmatic C, Van Horn III G, Aldag J. The interuncal distance: A new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer's disease. *AJNR* 1991;12:931-932.
  127. Doraiswamy PM, McDonald WM, Patterson L, Husain MM, Figiel GS, Boyko OB, et al. Interuncal distance as a measure of hippocampal atrophy: normative data on axial MR imaging. *AJNR* 1993;14:141-143.
  128. Early B, Escalona PR, Boyko OB, Doraiswamy PM, Axelson DA, Patterson L, et al. Interuncal distance measurements in healthy volunteers and in patients with Alzheimer disease. *AJNR* 1993;14:907-910.
  129. Howieson J, Kaye JA, Holm L, Howieson D. Interuncal distance: marker of aging and Alzheimer disease. *AJNR* 1993;14:647-650.
  130. Ishii K. Value of interuncal measure in diagnosis of Alzheimer's disease questioned. *AJNR* 1994;15:1286-1290.
  131. LeMay M, Stafford JL, Sandor T, Albert M, Haykal H, Zamani A. Statistical assessment of perceptual CT scan ratings in patients with Alzheimer type dementia. *J Comput Assist Tomography* 1986;10:802-809.
  132. Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, Steenhuis R, Eliasziw M, Fry R, et al. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:305-310.
  133. Pearlson GD, Gordon JH, Powers RE, Barta PE, Camargo EE, Chase GA, et al. Quantitative changes in mesial temporal volume, regional cerebral blood flow, and cognition in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:402-408.
  134. Vermersch P, Leys D, Scheltens P, Barkhof F. Visual rating of hippocampal atrophy: correlation with volumetry (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1994;57:1015.
  135. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:949-954.
  136. Cuénod C-A, Denys A, Michot J-L, Jehenson P, Forette F, Kaplan D, et al. Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:941-945.

137. Frisoni GB, Bianchetti A, Geroldi C, Trabuchhi M, Beltramello A, Weiss C. Measures of medial temporal atrophy in Alzheimer's disease (carta). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1438-1439.
138. Ikeda M, Tanabe H, Nakgawa Y, Kazui H, Oi H, Yamazaki H, et al. MRI-based quantitative assessment of the hippocampal region in very mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuroradiology* 1994;36:7-10.
139. Lehtovirta M, Laakso MP, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala E-L, et al. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience* 1995;67:65-72.
140. Riekkinen P Jr, Soininen H, Helkala E-L, Partanen K, Laakso MP, Vanhanen M, et al. Hippocampal atrophy, acute THA treatment and memory in Alzheimer's disease. *NeuroReport* 1995;6:1297-1300.
141. Kirsch SJ, Jacobs RW, Butcher LL, Betty J. Prolongation of magnetic resonance T2 time in hippocampus of human patients marks the presence and severity of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1992;134:187-190.
142. Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grünewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: Increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993;43:1793-1799.
143. Huesgen CT, Burger PC, Crain BJ, Johnson GA. In vitro MR microscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:145-152.
144. Christie JE, Kean DM, Douglas RH, Engleman HM, St. Clair D, Blackburn IM. Magnetic resonance imaging in pre-senile dementia of Alzheimer type, multi-infarct dementia and Korsakoff's syndrome. *Psychol Med* 1988;18:319-329.

---

...viene pág. 333

**Del Jurado:**

- El Jurado está integrado por Miembros Permanentes y Miembros Invitados.

**Miembros Permanentes:**

- Instituto Nacional de Nutrición (Centro Clínico Nutricional "Menca de Leoni").
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT).
- Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (ASOVAC).
- Sociedad Latinoamericana de Nutrición (SLAN), Capítulo Venezolano.
- Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) UCV.

**Miembros Invitados:**

- FUNDACREDESA.
- Centro de Atención Nutricional Infantil Antímano (CANIA).
- Sociedad Médica Venezolana de Nutrición.
- Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos".
- Lo no previsto en este Reglamento será resuelto por el Consejo Directivo del Instituto Nacional de Nutrición.

**Recepción de los Trabajos hasta el 30 de septiembre de 1999.**

Información: Dirección Técnica, Instituto Nacional de Nutrición.

Telefax: 481.70.03 - 484.99.10.