

TREBALL DE RECERCA

TÍTOL: Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Presenil:
Hallazgos con RM de alto campo (3T).

AUTOR: Fidel Núñez Marín

DIRECTORS: Beatriz Gómez Ansón, Ignasi Carrió Gasset

Treball de Recerca. Convocatòria setembre de 2013.
Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

CERTIFICATS DELS CO-DIRECTORS DEL TREBALL (I)

Beatriz Gómez Ansón, Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universidad Complutense de Madrid, Associada Clínica de la Unitat Docent Hospitalària de Sant Pau de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap Clínic de la Unitat de Neurorradiologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

FA CONSTAR,

Que el treball titulat “ **Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Presenil: Estudio con RM de alto campo (3T)** ” ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Fidel Núñez Marín , trobant-se en condicions de poder ser presentat com a estudi d'investigació en 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Diagnòstic per la Imatge (curs 2012-2013), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 16 d'agost , 2013

Beatriz Gómez-Ansón

CERTIFICATS DELS CO-DIRECTORS DEL TREBALL (II)

Ignasi Carrió Gasset, doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona, catedràtic del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i cap de servei del servei de Medicina Nuclear de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

FA CONSTAR,

Que el treball titulat " Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Presenil: Estudio con RM de alto campo (3T) " ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat Fidel Núñez Marín , trobant-se en condicions de poder ser presentat com a estudi d'investigació en 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Diagnòstic per la Imatge (curs 2012-2013), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 28 d'agost , 2013

Ignasi Carrió Gasset

**PACIENTES CON ENFEREMDAD DE ALZHEIMER
PRESENIL: ESTUDIO CON RM DE ALTO CAMPO (3T)**

ÍNDICE

Resumen..... 1

Introducción..... 2

Material y métodos..... 4

Resultados..... 7

Discusión..... 11

Conclusiones..... 13

Bibliografía.....14

PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRESENI: ESTUDIO CON RM DE ALTO CAMPO (3T)

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) Presenil se inicia antes de los 65 años, y ha sido relacionada con una diferencia en la presentación clínica a la EA de inicio senil, predominando los síntomas visuoespaciales frente al déficit mnésico. Desde el punto de vista de la neuroimagen, se ha descrito un patrón diferente de atrofia cerebral (principalmente mediante técnicas de volumetría cerebral, y en menor grado, mediante cuantificación del grosor cortical) concordante con las diferencias clínicas.

Se realizaron estudios de RM cerebral de alto campo (3T) a un grupo de pacientes con EA presenil (n=18), otro con EA senil (n=12), así como a sujetos control (n=12). Los estudios se procesaron mediante software apropiado para valorar diferencias en el grosor cortical.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas de grosor cortical en múltiples áreas cerebrales entre los tres grupos, observando patrones diferenciados entre EA senil y EA presenil. Estos hallazgos son congruentes con lo descrito en la literatura previa.

INTRODUCCIÓN

Aunque la incidencia de la enfermedad de Alzheimer es mayor hacia el final de la vida (EA senil), la EA puede comenzar en la edad madura o incluso antes (EA presenil, con inicio antes de los 65 años). En estos casos con inicio antes de los 65 años, es posible tener antecedentes familiares de una demencia similar, el curso es más rápido y predominan síntomas de afectación de los lóbulos temporales y parietales, tales como afasia o apraxia. La EA presenil a pesar de representar un pequeño porcentaje del total de pacientes con EA, sigue representando la principal causa de demencia de inicio temprano, por delante de otras causas, como la demencia vascular o la degeneración frontotemporal¹.

La EA puede ser esporádica o familiar (alrededor del 5% de los casos totales)². Hasta la actualidad, se han encontrado 4 locus genéticos asociados a la EA³: 1) Proteína precursora amiloide (gen APP en el cromosoma 21) (<5% de los casos EA presenil familiar), 2) Presenilina-1 (gen PSEN-1 en el cromosoma 14) (18-55% EA presenil familiar), 3) Presenilina-2 (gen PSEN-2 en el cromosoma 1) (<5% de los casos EA presenil familiar), 4) Apolipoproteína E (APOE). La mayoría de los casos de EA presenil familiar son causados por mutaciones en el gen de la PSEN-1. Los casos de APP, PSEN-1 y PSEN-2 conllevan una herencia autosómica dominante y se han descrito hasta en el 50% de los casos de EA presenil⁴ mientras que la APOE parece ser un factor de riesgo para la EA, tanto para la familiar, como para la esporádica.

La EA presenil tiene una progresión más rápida y una manifestación clínica más severa que la EA senil, existiendo importantes alteraciones de las funciones cognitivas corticales. Dentro de la multiplicidad de los síndromes clínicos que se han descrito en pacientes con EA presenil, se sabe que existe, en general, una más severa afectación de las funciones ejecutivas y visuoespaciales⁵, siendo las alteraciones en las funciones de memoria más tardías^{6,7}.

La Resonancia Magnética (RM) Estructural ha permitido estudiar la existencia de pérdida de volumen (adelgazamiento cortical) cerebral global y focal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, y especialmente, en aquellos que cursan con deterioro cognitivo⁸. Así, se sabe que los pacientes con EA tienen atrofia cerebral global y segmentada, afectando fundamentalmente a la sustancia gris. Hay un patrón de vulnerabilidad selectiva, visible en estudios de RM, con afectación inicial de las

estructuras temporales mediales, atrofia hipocampal y adelgazamiento del córtex entorrinal. Además, las técnicas modernas de postprocesado de estudios de RM estructural, que permiten cuantificar la atrofia global cerebral, y segmentada (sustancias gris y blanca), y focal, así como de cuantificación del grosor cortical han aportado información interesante a estos aspectos⁸⁻¹⁰.

Mientras que existe una gran evidencia en la literatura acerca de las alteraciones en RM estructural en pacientes con deterioro cognitivo leve/enfermedad de Alzheimer, los estudios en pacientes con EA presenil son más limitados. A esto se une la heterogeneidad de estos pacientes desde el punto de vista clínico/cognitivo, y evolutivo.

Hay algunos estudios previos que han sugerido una diferencia en el patrón de pérdida de volumen cerebral regional, utilizando herramientas informáticas de postprocesado y comparación voxel a voxel (Voxel Based Morphometry, VBM), en los pacientes con EA presenil, que es diferente del de los pacientes con EA senil¹¹⁻¹⁵. Así, se ha descrito que los pacientes con EA presenil tienen una relativa preservación de las regiones temporales mediales y una pérdida de volumen más selectiva parietal (especialmente del precuneus y del córtex cingulado posterior), lo que es concordante con las diferencias en la presentación clínico-cognitiva de estos pacientes frente a los de EA senil. También se ha descrito diferencia de patrones en estudios de medicina nuclear (18FDG-PET)¹⁶⁻¹⁷. La literatura actual acerca del grosor cortical en pacientes con EA presenil es más reducida¹⁴.

Objetivos del estudio:

- 1) Estudiar las alteraciones cerebrales características (grosor cortical) cuantificables mediante RM estructural y técnicas de postprocesado específicas al respecto, en pacientes con EA presenil, en comparación con los pacientes con EA senil, y en controles con envejecimiento normal.
- 2) Correlacionar las alteraciones del grosor cortical en los pacientes con EA presenil detectables mediante RM con la función cognitiva (neuropsicología).

Hipótesis de trabajo:

Los pacientes con EA presenil presentan una disminución del grosor cortical en zonas cerebrales concretas frente a controles con envejecimiento normal, que es cuantificable mediante RM estructural y técnicas de postprocesado específicas al respecto (Freesurfer).

Existe un patrón de adelgazamiento cortical en pacientes con EA presenil, que es diferente del que se observa en pacientes con EA senil.

Este patrón es concordante con el patrón de afectación cognitiva/neuropsicológica que se observa en pacientes con EA presenil frente a los de EA senil.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio aprobado por el Comité Ético y Científico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, financiado por una beca de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).

Sujetos:

El estudio consiste en 30 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (18 catalogados como Alzheimer presenil y 12 como Alzheimer senil) reclutados en la Unidad de Memoria del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) entre los años 2008 y 2011. También se dispone de 12 sujetos controles, con envejecimiento normal, sin deterioro cognitivo objetivable, reclutados en el mismo centro.

Las características demográficas, incluyendo la edad al inicio de la clínica, la edad a la realización del estudio de RM, y el tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la obtención del estudio de RM pueden verse en la tabla 1.

Tabla 1.

GRUPO	Edad al inicio de los síntomas (años)		Edad a la realización RM (años)		Tiempo de evolución clínica a la realización RM (años)	
	media	DE	media	DE	media	DE
EA SENIL	72.34	3.72	75.87	3.14	3.53	1.61
EA PRESENIL	55.63	4.30	61.42	4.42	5.78	3.64
CONTROL	--	--	74.16	5.03	--	--

A todos los sujetos del estudio se les realizó un estudio cognitivo con una batería neuropsicológica concreta, que incluía, entre otras pruebas, la escala mini mental (MMSE) y el test de copia reloj (para la valoración de funciones visuoespaciales), sin hallar, retrospectivamente, diferencias estadísticamente significativas, globales, entre los pacientes con EA presenil y los de EA senil.

Estudio de RM estructural:

En todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, tanto presenil como senil, dentro de su proceso asistencial en nuestro centro, y los controles del presente estudio, se obtuvo un estudio de RM cerebral estructural en el HSCSP con un equipo de alto campo (RM 3T Philips, Achieva 2.6.3) y una secuencia volumétrica T13D (TR = 6,7, TE = 3,1, tamaño de vóxel de $1,2 \times 0,889 \times 0,889$ mm). Dentro del proceso asistencial, se realizaron siempre informes médicos por parte de la sección de Neurorradiología del Servicio de Diagnóstico por la Imagen del HSCSP, excluyéndose cualquier otra patología.

Recogida de datos:

Gracias a la colaboración científica existente desde hace años entre el grupo de investigación de Neurorradiología del IIB-Sant Pau y el Port d'Informació Científica (PIC) del IFAE (Institut de Física d'Altes Energies) de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), y a la existencia de herramientas customizadas desarrolladas en común (PICNIC, www.pic.es), las imágenes de RM T13D obtenidas fueron exportadas en formato DICOM, tras ser anonimizados, y posteriormente codificados y almacenados en un repositorio específico para este proyecto.

Procesamiento de los datos:

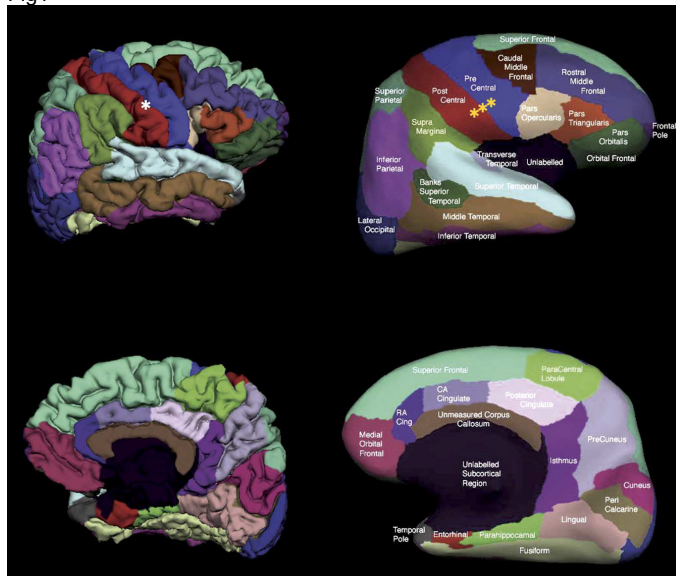
Los estudios de RM fueron post-procesados utilizando un software específico para imágenes de RM -FreeSurfer- (FS), con la versión 5 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). FS ha sido desarrollada en un consorcio entre Harvard-Massachusetts Institute of Technology (MIT) y el Massachusetts General Hospital (MGH), e implementada en el cluster del "Port d'Informació Científica", PIC (www.pic.es), incorporándola igualmente a la herramienta de trabajo customizada en web PICNIC.

El post-proceso que se realiza con FreeSurfer es el siguiente. Las superficies corticales son reconstruidas siguiendo el procedimiento descrito en 19-20. En primer lugar, la RM se registra ajustándose al atlas Talairach²¹ y seguidamente se normalizan las variaciones de intensidad de la imagen debido a inhomogeneidades del campo magnético. Posteriormente, se aplica un algoritmo de extracción del cráneo²² obteniéndose la imagen del cerebro sin el hueso. A continuación se segmenta separando la sustancia blanca (SB) y la sustancia gris (SG). Por último, se procede a

la separación de los hemisferios generándose las diferentes superficies (SB y pial). La distancia entre estas dos superficies proporciona el grosor del córtex cerebral en cada vértice²³.

El atlas utilizado para segmentar la corteza en parcelas ha sido el Desikan-Killiany²⁴, uno de los atlas disponibles en Freesurfer para la parcelación cortical, utilizado en Freesurfer como `aparc.annot`. Se consideran 36 regiones de interés (ROI) de las áreas lateral y medial. Pueden verse en la figura 1 las diferentes áreas etiquetadas.

Fig1



Posteriormente se realizó una verificación visual y, en caso de ser necesario, una corrección manual con el objetivo de afinar la segmentación y corregir los posibles errores de delineación del software.

Análisis estadístico

Todo el análisis estadístico fue desarrollado a través de una aplicación contenida en el software de Freesurfer llamada QDEC (Query, Design, Estimate, Contrast) que permite la realización de los grupos de análisis y la inferencia de los datos morfométricos producido por FreeSurfer. QDEC se basa en el Modelo Lineal General (GLM). EL GLM evalúa diferencias cuantitativas entre grupos categóricos teniendo en cuenta aquellas variables que pueden confundir los datos de la variable cuantitativa.

Las comparaciones realizadas fueron: pacientes con EA PRESENIL frente a CONTROLES; pacientes con EA SENIL frente a CONTROL, y .pacientes con EA PRESENIL frente a EA SENIL.

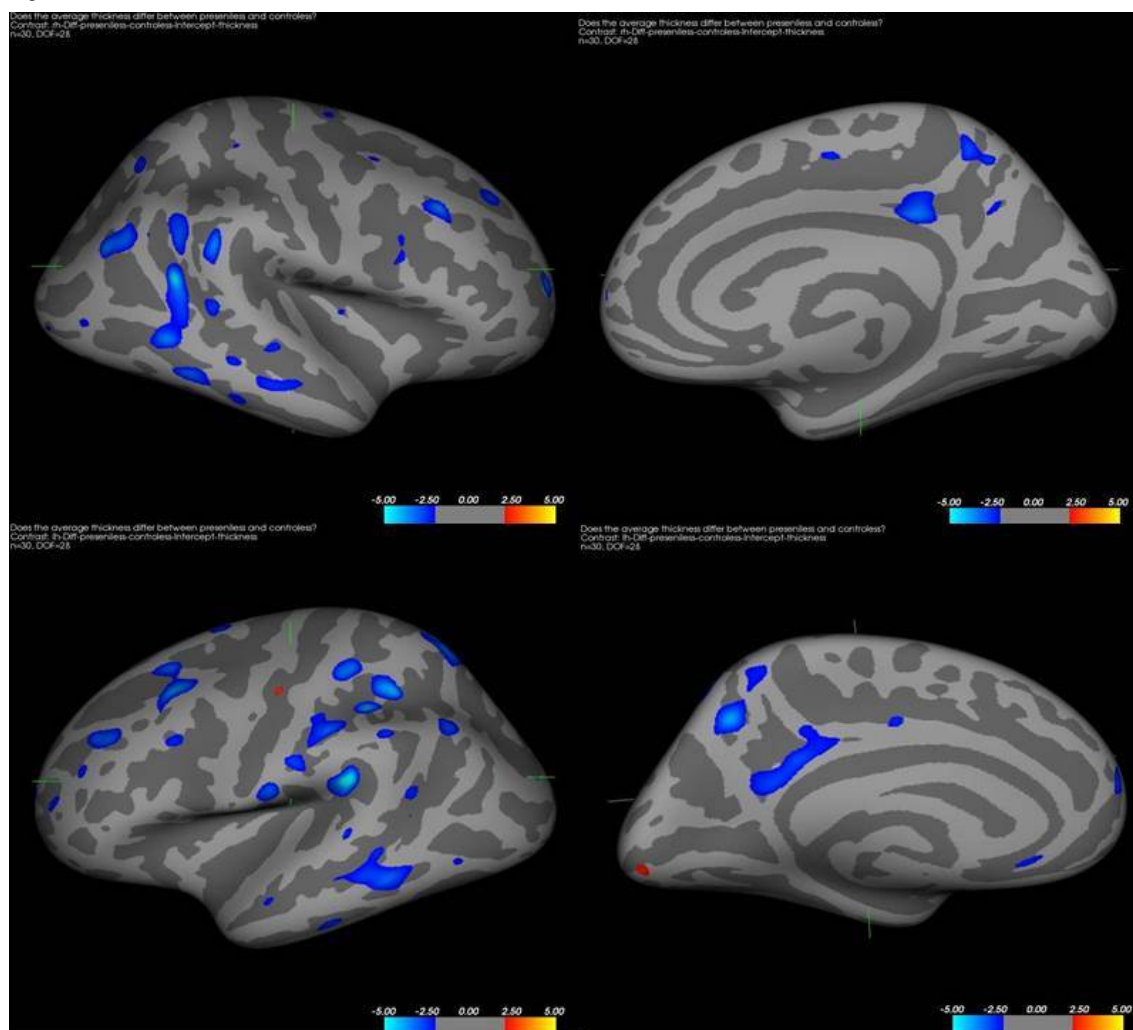
RESULTADOS:

1. Resultados de la comparación EA presenil frente a controles.

La Figura 2 muestra las zonas de disminución de grosor cortical (en azul) en los pacientes con EA presenil frente a los controles con envejecimiento normal, todas ellas con un valor de significación $p < 0.01$. La fila superior muestra los resultados obtenidos en el hemisferio cerebral D, tanto en su cara lateral como medial, y la inferior muestra los resultados del hemisferio cerebral Izdo.

Se observa un patrón de disminución de grosor cortical en pacientes con EA presenil con afectación preferentemente parietal, incluyendo el precuneus y el giro cingulado posterior, así como temporal lateral, y de forma menos patente, dorsolateral prefrontal.

Fig.2



Las tablas 2 y 3 recogen los diferentes valores de p en los clusters en los que observó adelgazamiento cortical en los pacientes con EA presenil frente a controles.

Tabla 2

HEMISFERIO DERECHO	
CLUSTER	Valor de p
Inferior parietal	0.00003
Supramarginal	0.0003
Isthmus cingulate	0.0003
Rostral middle frontal	0.0003
Caudal middle frontal	0.0004
Inferior temporal	0.0008
Superior frontal	0.0018
Precuneus	0.0019
Middle temporal	0.0032
Superior parietal	0.0039
Paracentral	0.0049
Pars opercularis	0.0063
Lateral occipital	0.0091

Tabla 3

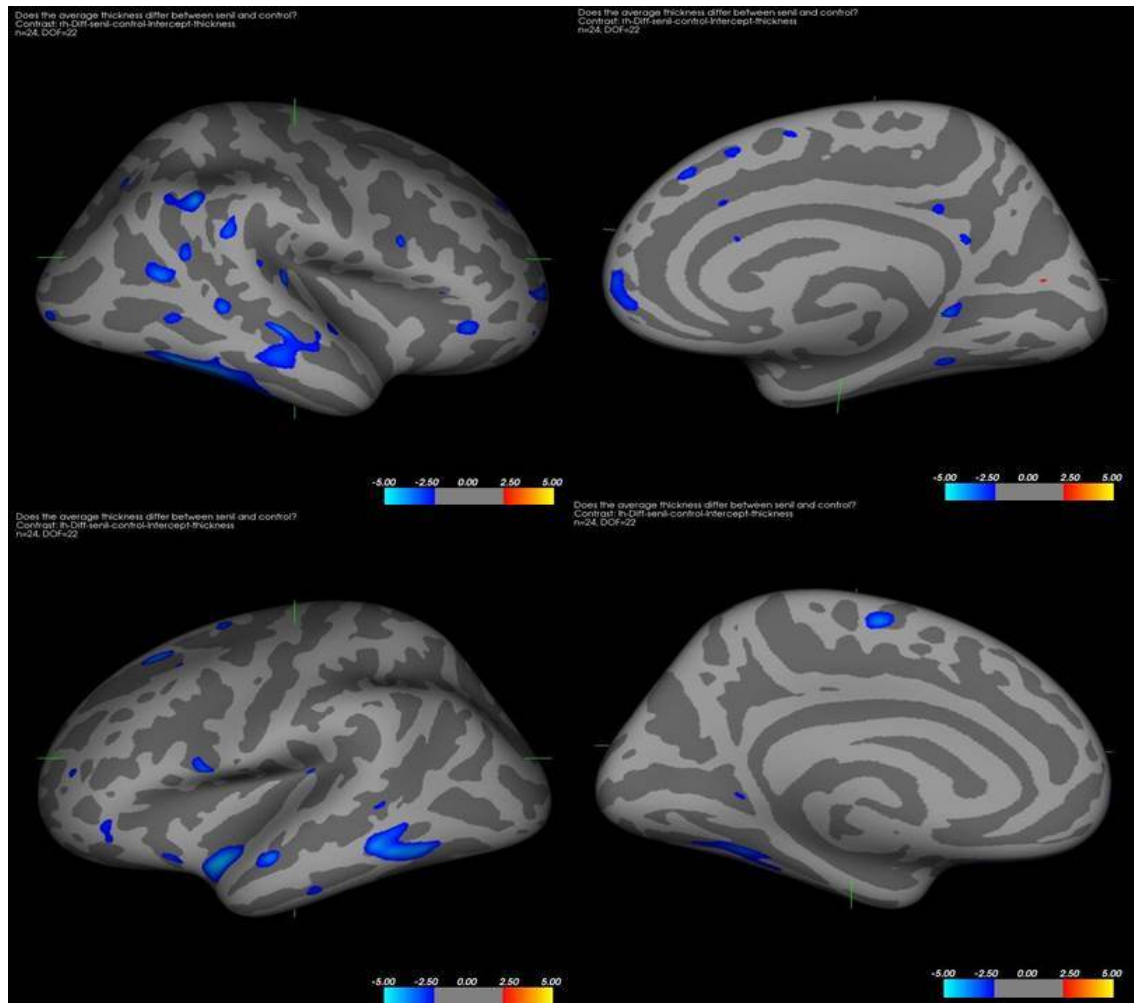
HEMISFERIO IZQUIERDO	
CLUSTER	Valor de p
Supramarginal	0.000003
Superior parietal	0.00007
Precuneus	0.0001
Caudal middle frontal	0.0002
Post central	0.0004
Middle temporal	0.0009
Rostral middle frontal	0.0009
Inferior parietal	0.0014
Isthmus cingulate	0.0014
Superior frontal	0.0019
Rostral anterior cingulate	0.0056

2. Resultados de la comparación **EA senil frente a controles.**

La Figura 3 muestra las zonas de disminución de grosor cortical (en azul) en los pacientes con EA senil, frente a controles con envejecimiento normal, todas ellas con un valor de **$p < 0.01$** . La fila superior muestra los resultados obtenidos en el hemisferio cerebral D, tanto en su cara lateral como medial, y la inferior muestra los resultados del hemisferio cerebral Izdo.

Se observa un patrón de afectación preferentemente temporal inferior (incluyendo el giro fusiforme), y medial. No se observa afectación del precuneus, ni del giro cingulado posterior, ni del cortex dorsolateral prefrontal, apenas, a diferencia de lo observado en los pacientes con EA presenil.

Fig.3



Las tablas 4 y 5 recogen los diferentes valores de p en los clusters en los que observé adelgazamiento cortical en los pacientes con EA senil frente a controles.

Tabla 4

HEMISFERIO DERECHO	
CLUSTER	Valor de p
inferior temporal	0.0002
inferior parietal	0.0002
superior temporal	0.0005
fusiform	0.0010
supramarginal	0.0010
rostral middle frontal	0.0012
isthmus cingulate	0.0011
pars orbitalis	0.0013
middle temporal	0.0013
pars opercularis	0.0014
superior frontal	0.0025
medial orbito-frontal	0.0035
caudal anterior cingulate	0.0083

Tabla 5

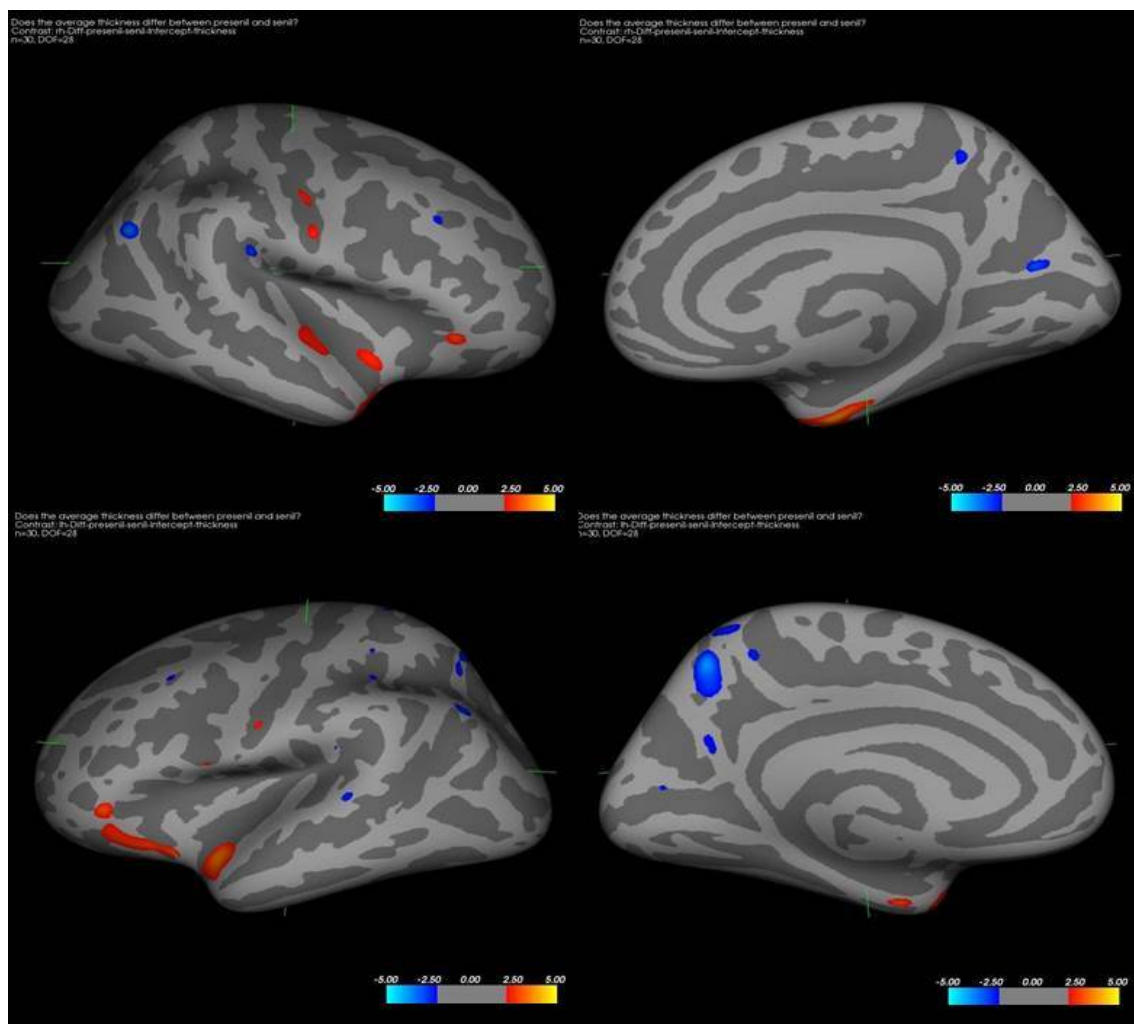
HEMISFERIO IZQUIERDO	
CLUSTER	Valor de p
superior temporal	0.0001
inferior temporal	0.0003
middle temporal	0.0003
superior frontal	0.0004
paracentral	0.0007
fusiform	0.0012
pars opercularis	0.0014
lateral orbitofrontal	0.0034
pars orbitalis	0.0057

3. Resultados de la comparación EA presenil frente a EA senil.

La Figura 4 muestra las zonas de disminución de grosor cortical (en azul) en los pacientes con EA presenil frente a pacientes con EA senil. Las zonas de disminución del grosor cortical en pacientes con EA senil frente a los de EA presenil aparecen en rojo. El nivel de significación para todas ellas es de $p < 0.01$. La fila superior muestra los resultados obtenidos en el hemisferio cerebral D, tanto en su cara lateral como medial, y la inferior muestra los resultados del hemisferio cerebral Izdo.

Se observa que la mayor pérdida de grosor cortical en pacientes con EA presenil ocurre en el precuneus. Por el contrario, los pacientes con EA senil tienen una mayor pérdida de grosor cortical temporal inferior (giro fusiforme), y frontal inferior.

Fig 4



Las tablas 6 y 7 recogen los diferentes valores de p en los clusters en los que observó adelgazamiento cortical en los pacientes con EA presenil frente a EA senil.

Tabla 6

HEMISFERIO DERECHO	
CLUSTER	Valor de p
Cuneus	0.0015
Supramarginal	0.0018
Inferior parietal	0.0019
Precuneus	0.0057
Rostral middle frontal	0.0057

Tabla 7

HEMISFERIO IZQUIERDO	
CLUSTER	Valor de p
Precuneus	0.0002
Inferior parietal	0.0034
Superior temporal	0.0052
Caudal middle-frontal	0.0079
Superior parietal	0.0079
Pericalcarine	0.0085
Supramarginal	0.0091

Las tablas 8 y 9 recogen los diferentes valores de p en los clusters en los que observó adelgazamiento cortical en los pacientes con EA senil frente a EA presenil.

Tabla 8

HEMISFERIO DERECHO	
CLUSTER	Valor de p
Fusiform	0.0004
Entorhinal	0.0004
Pars orbitalis	0.0028
Insula	0.0035
Superior temporal	0.0046
Precentral	0.0050
Temporal pole	0.0078

Tabla 9

HEMISFERIO IZQUIERDO	
CLUSTER	Valor de p
Superior temporal	0.0012
Pars triangularis	0.0015
Lateral orbitofrontal	0.0025
Entorhinal	0.0029
Post-central	0.0045
Temporal pole	0.0046
Pars opercularis	0.0079

DISCUSIÓN

Los pacientes con EA presenil comparados con controles con envejecimiento normal, muestran un patrón de pérdida de grosor cortical que predomina en la región parietal, temporal lateral, y dorsolateral prefrontal de ambos hemisferios. Este mismo patrón de adelgazamiento cortical se observa al comparar los pacientes con EA presenil frente a los de EA senil.

Destaca la afectación del precuneus (parietal medial) y del córtex cingulado posterior (éste más evidente frente al grupo control). Este hallazgo es concordante con lo observado en estudios de Voxel Based Morphometry que comparan volúmenes de sustancia gris. Además, estos resultados han sido relacionados con la diferente presentación clínica que se observa en los pacientes con EA presenil¹¹⁻¹⁵ (mayor afectación atencional y ejecutiva) y que ha sido ampliamente descrita con anterioridad. Adicionalmente, estos resultados son especialmente llamativos, pues hay que tener en cuenta que los pacientes con EA presenil tienen edades notablemente inferiores a los

de los otros dos grupos, y a que para el análisis realizado, no se ha introducido la edad como factor covariable.

Por el contrario, los pacientes del grupo EA senil muestran un patrón de adelgazamiento cortical diferente, al ser comparados con controles de una edad similar, observándose especial afectación de las regiones temporal medial e inferior, y en menor grado parietal. Estos hallazgos se corresponden con los cambios esperables y que han sido ampliamente descritos en los pacientes con EA, tanto con métodos de VBM, como de análisis de grosor cortical. Es de descartar, además, en concordancia con los resultados expuestos arriba, que nuestros pacientes con EA senil no muestran una afectación selectiva del precuneus frente al grupo control.

El estudio clínico detallado de los pacientes en el momento de obtención de la RM, no obstante, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tests neuropsicológicos, en especial en los que valoraban funciones visuoespacial y ejecutiva. En relación a esto, cabe hacer notar que en nuestro grupo de pacientes, la diferencia en el tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de EA presenil, era mayor que la del grupo de EA senil, tanto en el momento de la evaluación neuropsicológica como del estudio de RM. Esto indica que los pacientes con EA presenil en nuestro estudio estaban ya muy evolucionados desde el punto de vista clínico, por lo que, posiblemente, esto haya influido para no demostrar diferencias estadísticas en los tests, que ya estarían muy alterados.

A este respecto, hay que añadir que las diferencias en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con EA presenil han sido habitualmente descritas en fases iniciales, con una progresión más rápida de los síntomas, y que en fases avanzadas, la evaluación los hace equiparables a los pacientes con EA senil¹⁸. Los estudios de RM también han sido frecuentemente focalizados en pacientes al inicio de la sintomatología. Por todo lo anterior, la ausencia de diferencias clínicas entre nuestros grupos puede estar claramente relacionada con el tiempo de evolución, largo, en nuestra cohorte de pacientes con EA presenil.

Para futuros estudios en línea con el actual, sería necesario incluir grupos de pacientes que muestren diferencias significativas en los tests neuropsicológicos. Una forma de conseguirlo sería reclutar los pacientes en las fases más iniciales. Otro aspecto mejorable sería la inclusión de sujetos en el grupo control que estuvieran pareados por edad con ambos grupos, ya que la diferencia entre ambos grupos es considerable. Esto es más deseable en el caso del grupo EA senil, que en nuestro

caso muestran una edad más elevada, lo que podría distorsionar las diferencias de grosor cortical. En el caso del grupo de EA presenil, que es objeto principal del estudio, es menos problemático, ya que son de una edad claramente inferior a los controles, a pesar de lo cual los resultados son significativos. Finalmente, desde el punto de vista del análisis de imagen, resultaría tal vez interesante un estudio más detallado del precuneus, que dotaría de una mayor solidez a los resultados obtenidos, e incluso, de correlación con técnicas más funcionales como el PET-FDG y/o ASL-RM.

CONCLUSIONES

Los pacientes con EA presenil muestran un patrón de adelgazamiento cortical que es claramente diferente del que se observa en pacientes con EA senil.

En los pacientes con EA presenil existe una afectación selectiva de las regiones parietales mediales, especialmente del precuneus, y del córtex cingulado posterior, tanto frente a sujetos con EA senil como a controles.

Estos hallazgos se hallan en concordancia con lo descrito en estudios de RM hasta la fecha, en los cuales este patrón se relaciona con la diferente presentación clínica y la mayor afectación de funciones visuoespaciales y ejecutivas.

Se requieren nuevos estudios prospectivos, con pacientes de EA presenil en una fase de presentación más temprana de la enfermedad, y tal vez con técnicas funcionales adicionales para profundizar en el significado de estos resultados y en su potencial utilidad en la práctica asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

1- Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature.

Renata Teles Vieira, Leonardo Caixeta, Sergio Machado, Adriana Cardoso Silva, Antonio Egidio Nardi, Oscar Arias-Carrión, Mauro Giovanni Carta.
Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health, 2013, 9, 88-95

2-Age at Onset in Two Common Neurodegenerative Diseases Is Genetically Controlled.

Yi-Ju Li, William K. Scott, Dale J. Hedges, Fengyu Zhang, P. Craig Gaskell et al.
J. Hum. Genet. 70:985–993, 2002

3-Early-Onset Autosomal Dominant Alzheimer Disease: Prevalence, Genetic Heterogeneity, and Mutation Spectrum.

Dominique Campion, Cécile Dumanchin, Didier Hannequin, Bruno Dubois, Serge Belliard, Michèle Pue et al.
J. Hum. Genet. 65:664–670, 1999

4-The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease.

Ekaterina Rogaeva.
NeuroMolecular Medicine 2002, Volume 2, Issue 1, pp 1-10

5- What is 'early onset dementia'?

Koho Miyoshi.
Psychogeriatrics 2009; 9: 67–72

6- Neuropsychological and Neuroimaging Markers in Early Versus Late-Onset Alzheimer's Disease.

Natalie C. Kaiser, Rebecca J. Melrose, Collin Liu, David L. Sultzer, Elvira Jimenez, Michael Su, Lorena Monserratt, Mario F. Mendez
Am J Alzheimers Dis Other Dement Nov 2012 vol. 27 no. 7 520-529

7- Nonamnesic Presentations of Early-Onset Alzheimer's Disease .

Mario F. Mendez, Albert S. Lee, Aditi Joshi, Jill S. Shapira..
Am J Alzheimers Dis Other Dement Sept 2012 vol. 27 no. 6 413-420.

8-The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease.

Giovanni B. Frisoni, Nick C. Fox, Clifford R. Jack Jr, Philip Scheltens & Paul M. Thompson.
Nature Reviews Neurology 6, 67-77 (February 2010).

9-A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry.

G.B Karas, E.J Burton, B Rombouts R.A van Schijndel, J.T 'Brien, P.h Scheltens, I.G McKeith, D Williams, C Ballard, F Barkhof.
NeuroImage Volume 18, Issue 4.
April 2003, Pages 895–907

10-Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area.

Bradford C. Dickerson, Eric Feczko, Jean C. Augustinack, Jenni Pacheco, John C. Morris, Bruce Fischl, Randy L. Buckner.

Neurobiology of Aging Volume 30, Issue 3, March 2009, Pages 432–440

11-Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study

Giorgos Karas, Philip Scheltens, Serge Rombouts, Ronald van Schijndel, Martin Klein, Bethany et al.

Neuroradiology (2007) 49:967–976

12-Four subgroups of Alzheimer's disease based on patterns of atrophy using VBM and a unique pattern for early onset disease.

Akihiko Shiino, Toshiyuki Watanabe, Kengo Maeda, Emi Kotani, Ichiro Akiguchi, Masayuki Matsuda.

NeuroImage 33 (2006) 17–26

13-Voxel-Based Morphometric Comparison Between Early- and Late-Onset Mild Alzheimer's Disease and Assessment of Diagnostic Performance of Z Score Images.

Kazunari Ishii, Takashi Kawachi, Hiroki Sasaki, Atsushi K Kono, Tetsuya Fukuda, Yoshio Kojima, Etsuro Mori.

AJNR Am J Neuroradiol 26:333–340, February 2005

14-Early-onset Alzheimer disease clinical variants. Multivariate analyses of cortical thickness.

Gerard R. Ridgway, Manja Lehmann, Josephine Barnes, Jonathan D. Rohrer, MRCP, Jason D. Warren, Sebastian J. Crutch, Nick C. Fox.

Neurology 2012;79:80–84

15-Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study.

G. B. Frisoni, C. Testa, F. Sabattoli, A. Beltramello, H Soininen, M P Laakso.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:112-114.

16-Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease.

Setsu Sakamoto, Ishii Kazunari, Masahiro Sasaki, Kayo Hosaka, Tetsuya Morita, Mieko Matsui et al.

Journal of the Neurological Sciences Volume 200, Issues 1–2, 15 August 2002, Pages 27–32

17-Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients.

G. Kalpouzos, F. Eustache, V. de la Sayette, F. Viader, G. Chételat, Dr. B. Desgranges.

Journal of Neurology May 2005, Volume 252, Issue 5, pp 548-558

18-Age at onset of Alzheimer's disease. Relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline.

D. Jacobs, M. Sano, K. Marder, K. Bell, F. Bylsma, G. Lafleche, M. Albert, J. Brandt, Y. Stern.

Neurology, July 1994 vol. 44 no. 7 1215

19-Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and Surface-Based Coordinate System.

Fischl, B., Sereno, M., Dale, A

NeuroImage, 9 , 195-207 (1999).

20-Cortical Surface-Based Analysis I: Segmentation and Surface Reconstruction.

Dale, A., Fischl, B., Sereno, M.

NeuroImage 9(2) , 179-194 (1999).

21-Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.

Talairach, J., & Tournoux, P. (1988).

New York: Thieme.

22-42- A Hybrid Approach to the Skull-Stripping Problem in MRI .

Segonne, F., Dale, A., Busa, E., Glessner, M., Salvolini, U., Hahn, H., et al.

NeuroImage (2004).

23-Measuring the Thickness of the Human Cerebral Cortex from Magnetic Resonance Images.

Fischl, B., & Dale, E.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 97, (p11044-11049, 2000)

24-An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest.

Desikan et al.

NeuroImage, 31(3):968-80 (2006).