

putamen (izquierdo: 2.66 ± 0.60 , derecho: 2.43 ± 0.62). Conclusiones: la RM cerebral revela atrofia cortical, disminución del parénquima y el volumen del hipocampo, corteza entorrinal, amígdala, tálamo, núcleo caudado y putamen.

PALABRAS CLAVE: volumetría cerebral, déficit cognitivo, Enfermedad de Alzheimer

BRAIN MORPHOMETRY AS IMAGING TECHNIQUE IN PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT

SUMMARY

Introduction: psychiatric disorders represent a public health problem, so brain magnetic resonance imaging (MRI) has become an indispensable diagnostic tool. Methodology: patients referred to the Radiology diagnosis service of the Sanatrix Clinic with diagnosis of mild cognitive impairment, aged between 30 and 75 years, were included. Statistical analysis of inferential type and central tendency were applied. Results: significant volumetric decrease in patients with mild cognitive impairment, hippocampus (2.07 ± 0.55), entorhinal cortex (Left: 0.45 ± 0.13 , right: 0.40 ± 0.11), amygdala (Left: 0.71 ± 0.20 ; right: 0.79 ± 0.22), Left thalamus (left: 3.17 ± 0.72 , right: 3.12 ± 0.73), caudate nucleus (left: 1.85 ± 0.37 , right: 1.84 ± 0.43), putamen (left: 2.66 ± 0.60 , right: 2.43 ± 0.62). Conclusions: cerebral MRI reveals cortical atrophy, parenchymal and hippocampal volume, entorhinal cortex, amygdala, thalamus, caudate nucleus and putamen.

KEY WORDS: brain morphometry, cognitive impairment, Alzheimer's disease

VOLUMETRÍA CEREBRAL COMO MÉTODO DE IMAGEN EN PACIENTES CON DÉFICIT COGNITIVO

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de neuroimagen en las enfermedades neuropsiquiátricas evolucionan a medida que progresla la neuroradiología. Con los avances en las técnicas de neuroimagen, la evaluación radiológica del paciente psiquiátrico hoy en día engloban modalidades adicionales más sofisticadas que permiten una exploración *in vivo* no invasiva del cerebro humano, como la RM funcional (RMf), la RM espectroscópica y la tomografía por emisión de positrones (PET) (1).

Además, existe la técnica de morfometría cerebral, que consiste en el estudio de las estructuras neuroanatómicas con el uso de análisis volumétrico, permitiendo examinar los cambios morfológicos asociados con trastornos neurológicos. Las aplicaciones que usan los contenidos morfológicos de la RM frecuentemente requieren la segmentación del volumen de imagen en tipos de tejidos o regiones no superpuestas, cada una con distintas propiedades e intensidades de señal. Dicho procedimiento puede realizarse a través de métodos manuales, que muestran amplia variabilidad intra e interobservador, haciendo irreproducible la segmentación y deteriorando la precisión del análisis de la misma; o mediante procedimientos automáticos que resultan más precisos y se clasifican de acuerdo al algoritmo que emplean para su realización (2).

En este estudio se utilizó un sistema semiautomatizado conocido como FreeSurfer, que fue desarrollado en el Centro para el análisis de morfometría (CAM) del Hospital General de Massachusetts (HGM), por investigadores del Centro Athinoula A. Martinos, el cual requiere un análisis computacional mínimamente supervisado para la segmentación volumétrica y provee información extensiva y análisis automatizado de características clave del cerebro humano ⁽³⁾.

El marco de referencia para el diagnóstico del déficit cognitivo leve (DCL) durante las últimas dos décadas fue descrito por un grupo de investigadores dirigido por Ronald Peterson en la Clínica Mayo, basado en las quejas subjetivas de deterioro cognitivo referidas por el paciente, en el contexto de una función cognitiva global normal sin criterios de demencia; adicionalmente, establecieron una clasificación basada en el número de dominios cognitivos afectados (simple o múltiple) asociado o no a la presencia de amnesia ⁽⁴⁾.

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la causa más común de demencia en los ancianos; en vista del incremento de la expectativa de vida a nivel mundial, se estima que durante el transcurso de las próximas décadas esta entidad alcanzará un estado de epidemia, con una proyección para el año 2050 de 14 millones de personas afectadas sólo en la población estadounidense ⁽⁵⁾. El aumento de la esperanza de vida está contribuyendo a que este incremento de adultos mayores se produzca con mayor rapidez, lo que conlleva al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas como la demencia ⁽⁶⁾.

La demencia tiene consecuencias devastadoras, en particular en el aspecto socioeconómico donde representa un agravio sustancial. Por este motivo, la prevención de la demencia es una prioridad para la salud pública siendo el objetivo principal identificar a los individuos de alto riesgo, idealmente asintomáticos o en fases tempranas de la enfermedad ⁽⁴⁾.

En la actualidad se han estudiado múltiples marcadores potenciales para el diagnóstico de DCL y EA, los que han presentado hallazgos más consistentes son aquellos que demuestran cambios moleculares determinados por la concentración de proteínas específicas del líquido cerebro-espinal (LCE), alteración de la homeostasis de metabolitos inflamatorios detectados en fluidos periféricos (plasma) y modificaciones estructurales o metabólicas cerebrales evidenciadas mediante estudios de neuroimagen; cabe destacar que de los marcadores antes mencionados el único que representa un procedimiento no invasivo para el paciente es el estudio de imagen ⁽⁷⁾.

Debido a que los trastornos psiquiátricos representan una gran mayoría de los problemas de salud en general, la RM cerebral se ha convertido en una herramienta indispensable para el diagnóstico médico en vista de que es posible visualizar anatómicamente y evaluar la funcionalidad de los tejidos a través de las contribuciones de las técnicas de neuroimagen estructural y funcional, lo cual ha sido gran objeto de estudio en la actualidad ⁽¹⁾.

Sin embargo, son escasos los antecedentes investigativos en lo que respecta a este tema en Latinoamérica, e inclusive combinando la gran variedad de estructuras intracraneales que han sido relacionadas con la memoria. Por ende, a través de este trabajo se pretende documentar los volúmenes de las diferentes estructuras cerebrales de patologías que cursan con déficit cognitivo, obtenidos mediante RM por medio de volumetría, con la finalidad de comprender

la fisiopatología del sistema nervioso central en las patologías neuropsiquiátricas, permitiendo un diagnóstico más temprano y sirviendo como medida para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

El tipo de estudio fue descriptivo, retrospectivo y transversal. La muestra total fue de 54 pacientes (35 con déficit cognitivo leve y 19 sujetos control). Se incluyeron pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados que acudieron al servicio de Radiodiagnóstico de la Clínica Sanatrix en los meses de Julio del año 2014 a Enero del año 2016 con el diagnóstico de déficit cognitivo leve, en edades comprendidas entre 30 y 75 años; así como también pacientes sanos dentro del mismo rango etario, a quienes se les aplicó un test neuropsiquiátrico previo (Montreal Cognitive Assessment) para confirmar la ausencia de patología.

Volumetría cerebral: Se realizó una revisión sistemática de los archivos de RM cerebral contenidos en el software de almacenamiento imagenológico del servicio de Radiología de la clínica Sanatrix (Tiaris ®), tanto de los pacientes referidos con el diagnóstico de DCL, como de los sujetos control.

El protocolo de evaluación volumétrica se llevó a cabo en un resonador magnético General Electric ® de 1.5T, realizando la secuencia sagital T1 3D (tiempo de adquisición: 6:03 minutos; tamaño del voxel: 1.0 x 1.0 x 1.0 mm³; matriz de 256 x 256 mm; 176 cortes sagitales; grosor de corte: 1 mm; TR 2730 ms, TE 5.33), la cual permite obtener imágenes con alta resolución espacial y excelente contraste sustancia gris-sustancia blanca (Figuras 1 y 2). El análisis volumétrico de las estructuras se realizó a través de un sistema semiautomatizado conocido como FreeSurfer.



Figura 1. Secuencia de volumetría cerebral en corte sagital T1 3D. 1=núcleo caudado 2=ganglios basales 3=tálamo

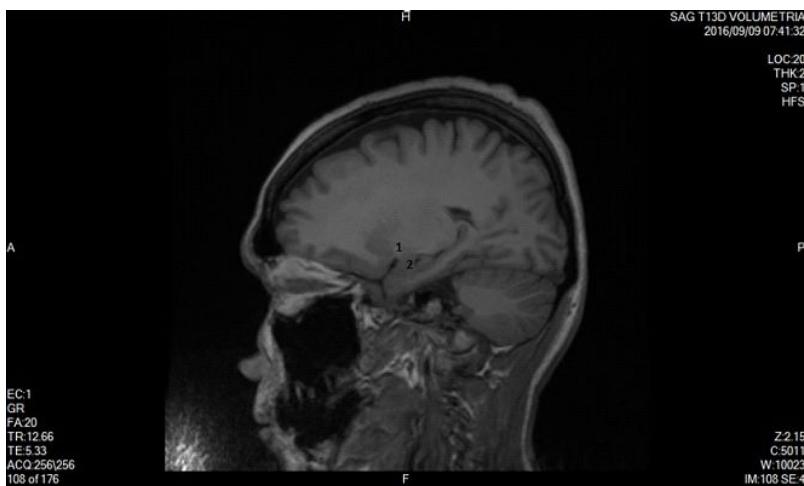


Figura 2. Secuencia de volumetría cerebral en corte sagital T1 3D. 1=núcleo amigdalino
2=Hipocampo

Para corregir las variaciones de la población en cuanto al sexo y al tamaño cefálico, se realizó una corrección basada en el volumen intracraneal (VIC) para cada sujeto, sumando los volúmenes de sustancia gris y blanca, se divide esto por el VIC, y resulta en una relación que luego se multiplicó por cada volumen obtenido.

Análisis estadístico: Se calculó la media y la desviación estándar de las variables. La relación entre el volumen de cada variable en pacientes con DCL y sujetos control se realizó con la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor significativo si $p < 0.05$. Además, se realizó un diagrama de dispersión con recta de regresión que permitió relacionar el volumen cerebral total con la edad.

RESULTADOS

Los volúmenes de las estructuras intracraneales seleccionadas, están representados en sus tablas respectivas con un análisis de media y desviación estándar (media \pm DE) y coeficiente de correlación para cada medida de acuerdo al diagnóstico; además, teniendo en cuenta que se establecen comparaciones con los valores normalizados para corregir las variaciones de la población en cuanto a sexo y tamaño craneal.

La Tabla 1 muestra como los volúmenes de sustancia gris cortical (215.5 ± 35.3), gris su cortical (89.7 ± 13.8) y gris total (305.2 ± 48.0) están disminuidos significativamente en los pacientes con DCL respecto al grupo control.

Tabla 1. Comparación de la sustancia gris y el volumen cerebral total según el déficit cognitivo

Variables	Déficit cognitivo leve		Control		Diferencia (mm ³)	p
	Media (mm ³)	DE	Media (mm ³)	DE		
No normalizado						
V.C.T (*)	762,6	104,7	834,1	75,3	71,5	0,011
V.S.G.C.I (†)	180,0	21,5	195,4	17,9	15,4	0,010
V.S.G.C.D (‡)	180,1	21,1	195,5	17,5	15,4	0,009
V.S.G.C.T (§)	360,1	42,4	390,9	35,3	30,8	0,009
V.S.G.S.C ()	150,4	18,7	162,9	15,0	12,5	0,010
V.S.G.T (¶)	510,4	58,4	553,8	47,7	15,3	0,001
Normalizado						
V.C.T	0,60	0,06	0,64	0,06	0,5	0,014
V.S.G.C.I	107,7	17,9	126,0	19,5	18,3	0,001
V.S.G.C.D	107,8	17,4	126,1	19,1	18,3	0,001
V.S.G.C.T	215,5	35,3	252,1	38,5	36,6	0,002
V.S.G.S.C	89,7	13,8	105,0	15,8	43,4	0,008
V.S.G.T.	305,2	48,0	357,1	53,4	51,9	0,001

(*) VCT: volumen cerebral total. (†) VSGCI: volumen de sustancia gris cortical izquierda. (‡) VSGCD: volumen de sustancia gris cortical derecha. (§) VSGCT: volumen de sustancia gris cortical total. (||) VSGSC: volumen de sustancia gris subcortical. (¶) VSCT: volumen de sustancia gris total.

Así mismo puede observarse en la Tabla 2, donde la sustancia blanca cortical presentó coeficientes de correlación significativos desde el punto de vista estadístico con tendencia a la disminución en pacientes con DCL (242,3 \pm 52,5) en comparación al grupo control.

Tabla 2. Comparación de la sustancia blanca y el volumen intracraneal según el déficit cognitivo

Variables	Déficit cognitivo leve		Control		Diferencia (mm ³)	p
	Media (mm ³)	DE	Media (mm ³)	DE		
No normalizado						
V.S.B.C.I (*)	204,1	29,1	221,3	22,1	17,3	0,0
V.S.B.C.D (†)	209,6	42,8	221,9	21,8	12,3	0,2
V.S.B.C.T (‡)	402,6	69,8	443,2	43,8	40,6	0,0
V.I.C (§)	1284,6	183,2	1305,1	140,6	20,5	0,6
Normalizado						
V.S.B.C.I	122,2	22,9	138,1	1,1	15,9	0,0
V.S.B.C.D	124,4	22,5	143,3	24,4	18,9	0,0
V.S.B.C.T	242,3	52,5	286,1	48,9	43,9	0,0
V.I.C	762,6	104,7	834,1	75,3	71,4	0,0

(*) VSBCI: volumen de sustancia blanca cortical izquierda. (†) VSBCD: volumen de sustancia blanca cortical derecha. (‡) VSBTC: volumen de sustancia blanca cortical total. (§) VIC: volumen intracraneal.

El volumen intracranegal, representado en la Tabla 2, resultó disminuido en pacientes con DCL ($762.6 \text{ } \text{Å} \pm 104.7$); y de igual modo, en la figura 3 se observa disminución del volumen cerebral total ($0.6 \text{ } \text{Å} \pm 0.06$).

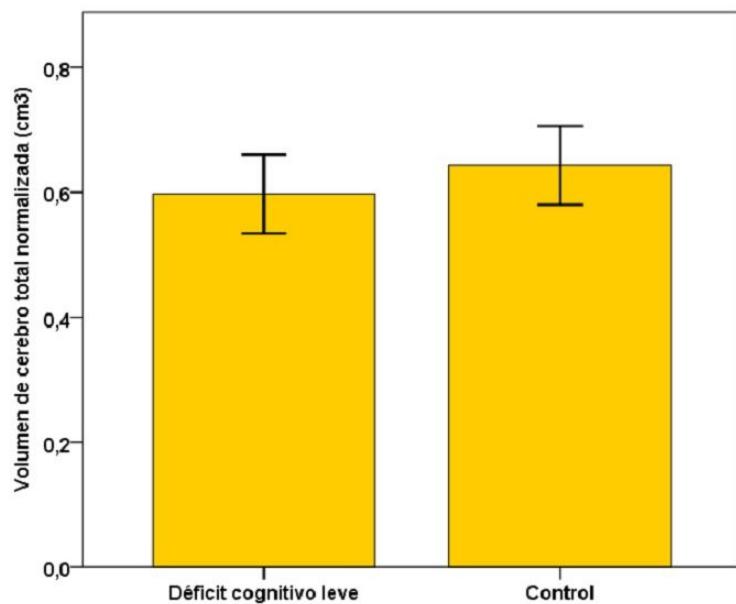


Figura 3. Volumen cerebral total (normalizado) en el grupo con déficit cognitivo leve vs el grupo control.

La figura 4 muestra que a mayor edad, disminuye el volumen cerebral total en los pacientes con déficit cognitivo, mientras que en los pacientes sin déficit cognitivo, el volumen cerebral si bien disminuye, la disminución es menor.

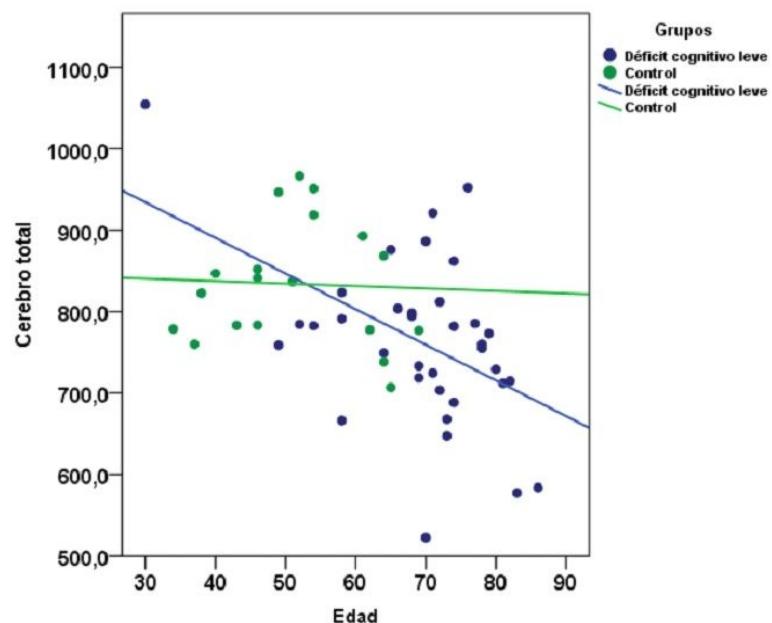


Figura 4. Diagrama de dispersión del volumen cerebral total en relación con la edad.

En pacientes con DCL, los valores de regresión serían: Por cada año de edad, el cerebro disminuye en promedio $4,379 \text{ mm}^3$. y en pacientes controles: por cada año de edad, el

cerebro disminuye en promedio 0,303 mm³.

En la Tabla 3 se puede constatar disminución volumétrica significativa del hipocampo (2.07 \pm 0.55), corteza entorrinal (Izquierda: 0.45 \pm 0.13; derecha: 0.40 \pm 0.11) y amígdala (Izquierda: 0.71 \pm 0.20; derecha: 0.79 \pm 0.22) en los pacientes con déficit cognitivo.

Tabla 3. Comparación de las estructuras del sistema límbico según el déficit cognoscitivo

Variables	Déficit cognitivo leve		Control			p
	Media (mm ³)	DE	Media (mm ³)	DE	Diferencia (mm ³)	
No normalizado						
V.H.I (*)	3,45	0,76	3,99	0,46	0,55	0,001
V.H.D (†)	3,44	0,77	4,02	0,53	0,58	0,001
V.A.I (‡)	1,18	0,26	1,41	0,24	0,23	0,001
V.A.D (§)	1,31	0,30	1,44	0,22	0,14	0,001
V.C.E.I ()	0,75	0,19	0,90	0,19	0,15	0,001
V.C.E.D (¶)	0,66	0,17	0,85	0,17	0,19	0,001
Normalizado						
V.H.I	2,07	0,55	2,58	0,47	0,51	0,001
V.H.D	2,07	0,55	2,60	0,46	0,53	0,001
V.A.I	0,71	0,20	0,91	0,20	0,20	0,020
V.A.D	0,79	0,22	0,93	0,18	0,14	0,001
V.C.E.I	0,45	0,13	0,58	0,12	0,12	0,001
V.C.E.D	0,40	0,11	0,55	0,11	0,15	0,001

(*) VIH: volumen del hipocampo izquierdo. (†) VHD: volumen del hipocampo derecho. (‡) VAI: volumen de la amígdala izquierda. (§) VAD: volumen de la amígdala derecha. (||) VCEI: volumen de la corteza entorrinal izquierda. (¶) VCED: volumen de la corteza entorrinal derecha.

La Tabla 4 muestra al tálamo, núcleo caudado y putamen, con sus respectivos volúmenes disminuidos significativamente en pacientes con déficit cognitivo; mostrando en el tálamo izquierdo 3.17 \pm 0.72, tálamo derecho 3.12 \pm 0.73, núcleo caudado izquierdo 1.85 \pm 0.37, núcleo caudado derecho 1.84 \pm 0.43, putamen izquierdo 2.66 \pm 0.60 y putamen derecho 2.43 \pm 0.62.

Tabla 4. Comparación entre el tálamo y los ganglios basales según el déficit cognitivo

Variables	Déficit cognitivo leve		Control			p
	Media (mm ³)	DE	Media (mm ³)	DE	Diferencia (mm ³)	
No normalizado						
V.T.I (*)	5,29	0,99	6,18	0,55	0,89	0,001
V.T.D (†)	5,21	1,00	6,19	0,64	0,98	0,001
V.CD.I (‡)	3,11	0,69	3,39	0,77	0,28	0,177
V.CD.D (§)	3,11	0,83	3,37	0,80	0,26	0,278
V.P.I ()	4,44	0,90	5,18	0,79	0,74	0,004
V.P.D (¶)	4,06	0,92	4,93	0,65	0,87	0,001
Normalizado						
V.T.I	3,17	0,72	3,99	0,61	0,81	0,001
V.T.D	3,12	0,73	3,99	0,63	0,86	0,001
V.CD.I	1,85	0,37	2,15	0,37	0,31	0,005
V.CD.D	1,84	0,43	2,14	0,38	0,30	0,015
V.P.I	2,66	0,60	3,33	0,60	0,67	0,001
V.P.D	2,43	0,62	3,17	0,51	0,74	0,001

(*) VTI: volumen del tálamo izquierdo. (†) VTD: volumen del tálamo derecho. (‡) VCDI: volumen núcleo caudado izquierdo. (§) VCDD: volumen núcleo caudado derecho. (||) VPI: volumen del putamen izquierdo. (¶) VPD: volumen del putamen derecho.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se mostró la existencia de una disminución significativa de la sustancia gris, la sustancia blanca cortical, el volumen cerebral total e intracraneal en pacientes con DCL respecto a sujetos control sanos. A pesar de que este estudio no está enfocado en las variaciones por edad y sexo, las diferencias observadas en estos datos son consistentes con lo que ya se conocía, ya que como describe Blatter, el peso y el volumen cerebral disminuyen con la edad. Las variaciones de la población en el tamaño cefálico han sido relacionadas con ciertos factores como la estatura, peso y género. Está descrito que se puede lograr una reducción significativa en la variación poblacional del volumen cerebral a través de la normalización con el VIC⁽⁸⁾. En nuestro estudio, la diferencia por género se eliminó cuando las medidas se corrigieron para el volumen intracraneal. Además, la desviación estandar de las medidas se redujo por esta corrección.

Un aspecto beneficioso de este estudio en comparación con otros enfocados únicamente en el volumen hipocampal para el diagnóstico de DCL y EA, es el hecho de asociar en el análisis otras estructuras como el tálamo, núcleo caudado, putamen, amígdala y corteza entorinal. Esto puede resultar en mayor precisión de los resultados debido a que la disminución del volumen del hipocampo también se observa en parkinsonismo, esquizofrenia, alcoholismo y otras formas de demencia; así como también hay disminución del volumen del núcleo caudado en la enfermedad de Huntington⁽⁹⁾.

El volumen hipocampal resultó menor en pacientes con DCL respecto al grupo control, consistente con otros reportes. Este hecho es importante para mejorar el pronóstico de la enfermedad y predecir de forma más rápida el deterioro a EA y permitir así un tratamiento temprano efectivo. En este estudio no hubo diferencias significativas entre el hipocampo derecho e izquierdo, lo cual concuerda con la investigación de Elshafey ⁽⁹⁾.

Así mismo, en otras estructuras del sistema límbico (amígdala y corteza entorrinal) se obtuvo disminución del volumen en pacientes con DCL, hecho relevante teniendo en cuenta que, además del hipocampo, la amígdala y las cortezas entorrinal y perirrinal son componentes elementales del sistema de memoria del lóbulo temporal. El daño a estas regiones provoca un deterioro de los recuerdos de hechos y eventos. Estudios histopatológicos como el de Insausti han demostrado daños de dichas cortezas en trastornos tales como la EA y epilepsia del lóbulo temporal, que en parte puede explicar el deterioro de la memoria asociado comúnmente con estos trastornos ⁽¹⁰⁾.

Estos resultados son similares a lo reportado por Varon⁽¹¹⁾, quien demostró que la atrofia mínima de la corteza entorrinal es la primera en inciarse y ocasiona mayor déficit funcional que la atrofia mínima del hipocampo, así como también la combinación de ambas resulta aditiva y potencia aún más el deterioro cognitivo.

En la presente investigación, así como también en un estudio realizado en Tailandia por Suphaphong⁽¹²⁾ se obtuvo disminución del volumen de la amígdala en pacientes con DCL, remarcando la importancia del volumen de esta estructura en el diagnóstico del déficit cognitivo.

Por su parte, la corteza entorrinal izquierda resultó mayor que la derecha, hecho atribuible a la combinación de las cortezas perirrinal y temporopolar, que forman la mayor parte de la cara medial del lóbulo temporal anterior, la cual es más grande en el hemisferio izquierdo que en el derecho⁽¹⁰⁾.

En nuestra investigación obtuvimos disminución volumétrica significativa del tálamo, núcleo caudado y putamen en pacientes con DCL. Esto se correlaciona con los hallazgos de Zarei⁽¹³⁾, donde demostró que la gran red neuronal alterada en DCL y EA abarca también sustancia gris profunda, particularmente, se ha confirmado la atrofia y pérdida neuronal del tálamo y los ganglios basales. En el estudio de Jong⁽¹⁴⁾, se encontraron volúmenes de putamen, núcleo caudado y tálamo reducidos significativamente en los pacientes con DCL, y la disminución del volumen correlacionó linealmente con la alteración del rendimiento cognitivo global. Según Moretti estos hallazgos sugieren fuertemente que los procesos degenerativos en los ganglios basales y el tálamo pueden contribuir notoriamente al deterioro cognitivo⁽¹⁵⁾.

De acuerdo al estudio de Keller ⁽¹⁶⁾, el volumen talámico disminuido en pacientes con DCL refleja el papel crucial del mismo en las funciones cognitivas, así como también sensoriales y motoras, es por ello que ha sido gran objeto de investigación en la neurociencia.

Conclusiones: La RM parece ser un apoyo fiable para el diagnóstico del déficit cognitivo, y puede revelar atrofia cortical, disminución del parénquima y el volumen del hipocampo,

corteza entorinal, amígdala, tálamo, núcleo caudado y putamen. Está demostrado que los volúmenes cerebrales por RM, en particular los obtenidos en los lóbulos temporal y parietal, permiten la diferenciación precisa entre los individuos con DCL, EA y aquellos cognitivamente sanos. Lo cual podría aumentar la eficiencia de los tratamientos clínicos y disminuir el retardo en la institucionalización.

REFERENCIAS

1. Broderick D. Técnicas de neuroimagen en neuropsiquiatría. Clínicas psiquiátricas de Norteamérica. 2005, vol. 28, pp. 549-566.
2. Wee-Chung A, Hong Y. Current methods in the automatic tissue segmentation of 3D magnetic resonance brain images. Current Medical Imaging Reviews. 2006, vol. 2, n. 1.
3. Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage. 2012; 62(2): 774-781.
4. Geda Y. Mild Cognitive Impairment in Older Adults. Curr Psychiatry Rep. 2012;14(4):320-327.
5. Barnes D, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011;10:819-28.
6. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
7. Forlenza O, Diniz B, Stella F, Teixeira A, Gattaz W. Mild cognitive impairment (part 2): diagnosis and prediction of dementia in Alzheimer™s disease. Rev Bras Psiquiatr. 2013; (35):284-294.
8. Blatter D, Bigler E, Gale S, Johnson S, Anderson C, Burnett B, Parker N, Kurth S, Horn S. Quantitative Volumetric Analysis of Brain MR: Normative Database Spanning 5 Decades of Life. American Journal of Neuroradiology. 1995, vol.16, pp. 241-251.
9. Elshafey R, Hassanien O, Khalil M, Allah M, Saad S, Baghdadi M, El Zayady M. Hippocampus, caudate nucleus and entorhinal cortex volumetric MRI measurements in discrimination between Alzheimer™s disease, mild cognitive impairment, and normal aging. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2014, vol. 45, pp. 511-518.
10. Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti A, Partanen K, Vainio P, Laakso M, Pitkänen A. MR Volumetric Analysis of the Human Entorhinal, Perirhinal, and Temporopolar Cortices. American Journal of Neuroradiology. 1998, vol. 19, pp.659 -671.
11. Varon D, Loewenstein D, Potter E, Greig M, Agron J, Shen Q, et al. Minimal atrophy of the entorhinal cortex and hippocampus: progression of cognitive impairment. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2011, vol. 31, pp. 276-283.
12. Suphaphong S, Tritanon O, Laothamatas J, Sungkarat W. MRI volumetry of hippocampus

and amygdala in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer™s disease subjects. Ramathibodi Hospital, Mahidol University. Bangkok, Thailand.

13. Zarei M, Patenaude B, Damoiseaux J, Morgese C, Smith S, Matthews P, Barkhof F, Rombouts S, Sanz-Arigita E, Jenkinson M. Combining shape and connectivity analysis: An MRI study of thalamic degeneration in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2010, vol. 49, pp. 1"8.
14. Jong L, Hiele K, Veer M, Houwing J, Westendorp R, Bollen E, de Bruin P, Middelkoop H, van Buchem A, van der Grond J. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer™s disease: an MRI study. *Brain*. 2008, vol. 131, pp. 3277-3285.
15. Moretti D, Paternico D, Binetti G, Zanetti O, Frisoni G. Analysis of grey matter in thalamus and basal ganglia based on EEG a3/a2 frequency ratio reveals specific changes in subjects with mild cognitive impairment. *ASN NEURO*. 2012, n. 4, vol. 7.
16. Keller S, Gerdes J, Mohammadi S, Kellinghaus C, Kugel H, Deppe K, Ringelstein E, Evers S, Schwindt W, Deppe M. Volume Estimation of the Thalamus Using Freesurfer and Stereology: Consistency between Methods. *Neuroinform*. 2012, vol. 10, pp.341"350.