



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

CMN SIGLO XXI

**IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ENFERMEDAD POR
DEMENCIA EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI “DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA G”**

NÚMERO DE REGISTRO

R-2017-3601-5

TESIS QUE PRESENTA

DR. GUILLERMO CAMACHO FLORES

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
RADIOLOGIA E IMAGEN**

ASESOR

DR. SERGIO MARTINEZ GALLARDO

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

DRA. DIANA G. MÉNEZ DIAZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. FRANCISCO JOSÉ AVELAR GARNICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
RADIOLOGIA E IMAGEN
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. SERGIO MARTÍNEZ GALLARDO
JEFE DE SERVICIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **30/01/2017**

DR. SERGIO MARTINEZ GALLARDO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ENFERMEDAD POR DEMENCIA EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3601-5

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

INDICE

I. RESUMEN.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	9
III. JUSTIFICACIÓN.....	20
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
V. HIPÓTESIS.....	21
VI. OBJETIVOS.....	22
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
IX. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	24
X. RESULTADOS.....	26
XI. DISCUSION.....	30
XII. CONCLUSIONES.....	32
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	33

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno	Camacho
Apellido Materno	Flores
Nombre	Guillermo
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Radiología e Imagen
No. De cuenta	97860163
DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno	Gallardo
Apellido Materno	Martínez
Nombre (s)	Sergio
DATOS DE LA TESIS	
Título:	IMAGEN POR RESONANCIA MAGNETICA EN LA ENFERMEDAD POR DEMENCIA EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"
No. de paginas	35
Año:	2017
NUMERO DE REGISTRO	R-2017-3601-5

I. RESUMEN

TÍTULO: IMAGEN POR RESONANCIA MAGNETICA EN LA ENFERMEDAD POR DEMENCIA EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G”.

ANTECEDENTES: La demencia es una enfermedad cada vez más frecuente en la población que envejece. Su prevalencia es encabezada por la enfermedad de Alzheimer, seguida de demencia vascular, la demencia de cuerpos de Lewy y la degeneración lobar frontotemporal. Aunque son entidades distintas, presentan síntomas superpuestos y comorbilidades frecuentes. Actualmente en nuestro país son pocos los estudios que analicen la resonancia magnética en esta población.

OBJETIVO: Determinar los hallazgos por imagen de demencia en pacientes mayores a 65 años a través de estudios de resonancia magnética de encéfalo en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional de la población con el diagnóstico de demencia y que sean mayores a 65 años, identificando sus hallazgos por imagen en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” que contaron con un estudio de resonancia magnética de encéfalo en el periodo comprendido de Enero de 2010 a Diciembre de 2015. Se analizaron variables sociodemográficas, las que se subclasificaron de acuerdo a los diferentes tipos de demencia (Alzheimer, vascular, amiloidosis, insuficiencia renal) por la escala de Hachinski obteniendo datos del expediente clínico y determinaron los hallazgos por imagen en resonancia magnética en secuencia T1, T2, FLAIR y T1 post contraste.

RESULTADOS: Se analizaron 42 pacientes con una media de edad de 71 años (DS +- 4.5 años) de los cuales 22p (52.4%) correspondieron al sexo femenino. De acuerdo a la localización de las lesiones tuvieron la siguiente distribución, Temporal 11p (26.2%), Frontal 10p (23.8%), Lacunar 4p (9.5%), Hipocampo 10p (23.8%), Sustancia Blanca 4p (9.5%), Territorio de Infarto 3p (7.1%). De acuerdo a la escala de Hachinski (escala clínica para definición de enfermedad vascular - puntaje mayor a 7) se obtuvieron de una muestra de 42p una media de 6.26 (DS +- 3.5). De acuerdo a la frecuencia por tipo de Demencia. La enfermedad vascular fue la mas prevalente con 16p (38.1%), cuerpo de Lewi 9p (21.4%), enfermedad amiloide 8p (19%), Alzheimer 5p (11.9%), degeneración lobar 4p (9.5%). La correlación de Pearson / Spearman no mostró alguna relación positiva entre la edad y la escala de Hachinski ($r = .013$ p 0.93). Los análisis Chi2 de los valores analizados mostraron que de acuerdo a sexo la patología vascular mostró una misma frecuencia 8p (50%). p 0.8. En el análisis con respecto a la demencia vascular se demostró que la enfermedad vascular contó con un índice de Hachinski >7 en 15p de los 16p que mostraron enfermedad vascular (p0.15).

CONCLUSIÓN: La demencia es un padecimiento muy prevalente no solo en nuestro país, sino a nivel mundial los altos costos de su manejo han desatado polémica en técnicas de detección. Actualmente la resonancia magnética es la herramienta con mayor sensibilidad para su detección, teniendo como limitantes su alto costo y poca accesibilidad. En este estudio se demostró las diferentes variantes de demencia en una población en nuestro centro. Lo cual muestra la importancia de su detección y manejo.

AUTORES

Tutor Clínico: Dr. Sergio Martínez Gallardo. Médico radiólogo. Jefe del servicio de Resonancia magnética en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G”.

Investigador Principal: Dr. Guillermo Camacho Flores. Médico radiólogo.

SERVICIO

Servicio de Imagenología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Colaboradores:

Servicio de Radiología.

- Dr. Francisco J. Avelar Garnica. Jefe de servicio de Radiología.
- Dr. Sergio Martínez Gallardo. Médico radiólogo, Jefe del área de Resonancia magnética.

II. MARCO TEÓRICO

En 1901 Alois Alzheimer, psiquiatra y neuropatólogo, conoció a Auguste Deter de 51 años, una mujer con pérdida de la memoria. Alzheimer observó de manera cercana a su paciente hasta su fallecimiento. En 1907 Alzheimer describió la presencia de ovillo neurofibrilar y placas neuro-ópticas, en la autopsia cerebral de la paciente. La enfermedad de Alzheimer es una de las causas más comunes de demencia, desde entonces cuenta con este nombre.¹

Demencia es un término general para un rango progresivo de enfermedades cerebrales orgánicas caracterizadas por problemas de déficit cognitivo y de memoria.²

La demencia ha incrementado su detección, reconociéndose como un problema de salud pública debido a la edad de la población y el desarrollo en el mundo. El Consensus Delphi Study, estimó que cerca de 24 millones de pacientes cuentan con demencia alrededor del mundo, y son cerca de 5 años los presentados cada año, es decir un caso nuevo cada 7 segundos. Un estudio proyectado que muestra las tasas de incremento en el número de pacientes con demencia en el norte de África y Medio Oriente mostró un incremento de un 95% durante 2001-2020 a 385 durante 2001-2040. La demencia contribuye al 11% de la discapacidad en pacientes mayores a 60 años de edad, en las que es más común la presencia de EVC (9.5%), enfermedad cardiovascular (5%) y cáncer (2.4%).³

En 2013 se ha estimado que existen alrededor de 670 000 pacientes con demencia en Reino Unido. El principal factor para demencia es la edad, con una prevalencia incrementada de manera exponencial a partir de los 60 años, siendo de un 20% a los 85 años.⁴

El costo directo de la demencia alrededor del mundo fue estimado en 165 billones de dólares en 2003, 279 billones en 2009 y el costo total del cuidado no formal de la demencia fue estimada en 142 billones.⁵

No existe un mecanismo fisiopatológico único que produzca todas las clases de demencia, pero el destino final es la pérdida de neuronas (o de sus conexiones) en una o más de las regiones corticales de asociación multimodal (córtex prefrontal, sistema límbico, lóbulo parietal). Aunque la etiología es desconocida, los factores de riesgo asociados son la edad, bajo nivel cultural y los ictus. El riesgo cardiovascular agrava el curso de la demencia y, en la mediana edad, el factor más deletéreo es la hipertensión y posteriormente la diabetes. Si bien son un complejo grupo de difícil clasificación, se tiende a clasificar por medio de la inmunohistoquímica, especialmente con el tipo de proteína que se acumula y, que se relaciona con el daño cerebral. Así la enfermedad de Alzheimer (EA), presenta depósitos de proteína B-amiloide, mientras que la degeneración lobar frontotemporal (DLF), comprende el grupo de las taupatas con inclusiones de la proteína tau.⁶ La demencia con cuerpos de Lewy pertenece a las sinucleinopatías neuronales progresivas que se caracterizan por la formación de cuerpos y neuritas de Lewey (inmuno-reativos para alfa sinucleína) mientras que la enfermedad de Creutzfeld-Jakob se debe a un acumulo de la partícula proteínica infecciosa no viral llamada prion.⁷

Tabla 1 Causas de demencias tratables: déficit cognitivo no necesariamente reversible

Causas tratables	Diagnósticos que se han de identificar
Vasculares	Enfermedad multiinfarto, infarto cerebral silencioso, hematoma subdural crónico, hematomas parenquimatosos, vasculitis primaria del sistema nervioso central y vasculitis secundarias (p. ej., colagenopatías)
Endocrinas metabólicas	Enfermedad tiroidea, paratiroidea, hepática, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, hipopituitarismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, porfiria, deficiencia de vitamina B12, déficit de folatos, pelagra, deficiencia de tiamina, enfermedad de Wilson, hipo o hipercalcemia, hipo o hipercalcemia, deshidratación, encefalopatía inducida por diálisis, hiperlipidemia, insulinoma
Tóxicas	Fármacos (anticolinérgicos, antihistamínicos, neurolépticos), alcohol, metales pesados (arsénico, plomo, mercurio), manganeso
Infecciosas	Neurosifilis, micosis, enfermedad de Lyme, complejo demencia-sida, encefalitis herpética, meningitis bacteriana, otras encefalitis virales, enfermedad de Whipple, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Neoplásicas	Tumores primarios y metastásicos, síndromes paraneoplásicos
Traumáticas	Higromas, hematomas, contusión hemorrágica, daño anoxicoisquémico
Hidrocefalia	Comunicante frente a no comunicante, crónica del adulto
Neuropsiquiátricas	Depresión, delirio, enfermedad bipolar
Autoinmunes	Sarcoidosis, lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, arteritis temporal, vasculitis sistémicas, púrpura trombocitopénica trombótica
Misceláneas	Esclerosis múltiple, síndrome hipereosinofílico idiopático, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea obstructiva del sueño, insuficiencia cardíaca congestiva, demencia inducida por radiación
Mixtas	Combinación de las anteriores

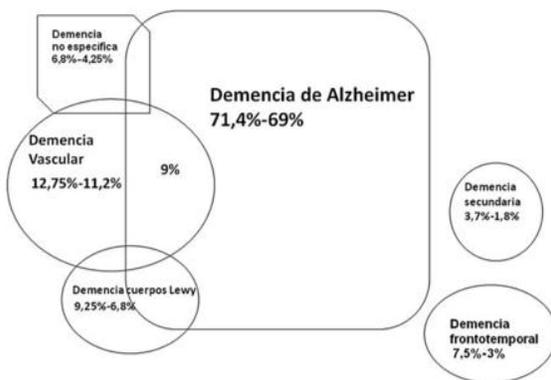
Reproducida de referencia¹, con permiso de Viguera Editores.

CLINICA

La mayoría de pacientes desarrolla pérdida del cociente intelectual, iniciando con pérdida de memoria, dificultad en aprender nueva información y expresa sutiles afasias y apraxias, que luego se agravan. Independientemente de la demencia, los estadios pueden ser clasificados dentro de las escalas Clinical Dementia Rating (CDR), entre 0 y 3, así como la Global Dementia Scale (GDS) entre 0 y 7.^{8,9}

El Deterioro Cognitivo Ligeramente (DCL), es el término usado para describir los signos y síntomas más precoces de una demencia, que se clasifica como 0.5 en la escala de CDR. El DCL presenta únicamente deterioro subjetivo de la memoria, que se corrobora por el acompañante y el paciente tiene pruebas de memoria que están, al menos, 1.5 desviaciones estándar por debajo del rango normal para su edad y educación. El estudio a largo plazo de estos individuos con DCL muestra que el 4% por año desarrollan demencia.¹⁰⁻¹³

Los primeros cambios patológicos afectan a las neuronas de proyección de la circunvolución para hipocampal. Cambios que puede ser visto en la resonancia magnética.

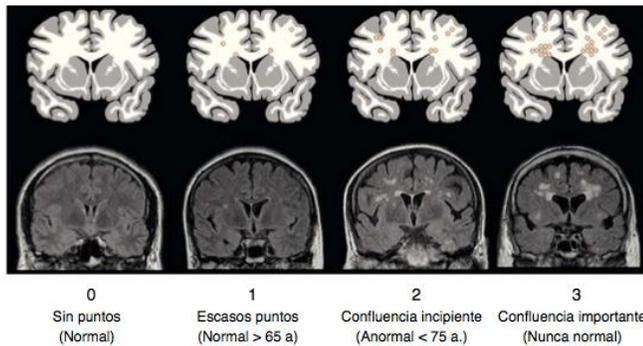


Los cambios observados de manera general en estudios de neuroimagen son

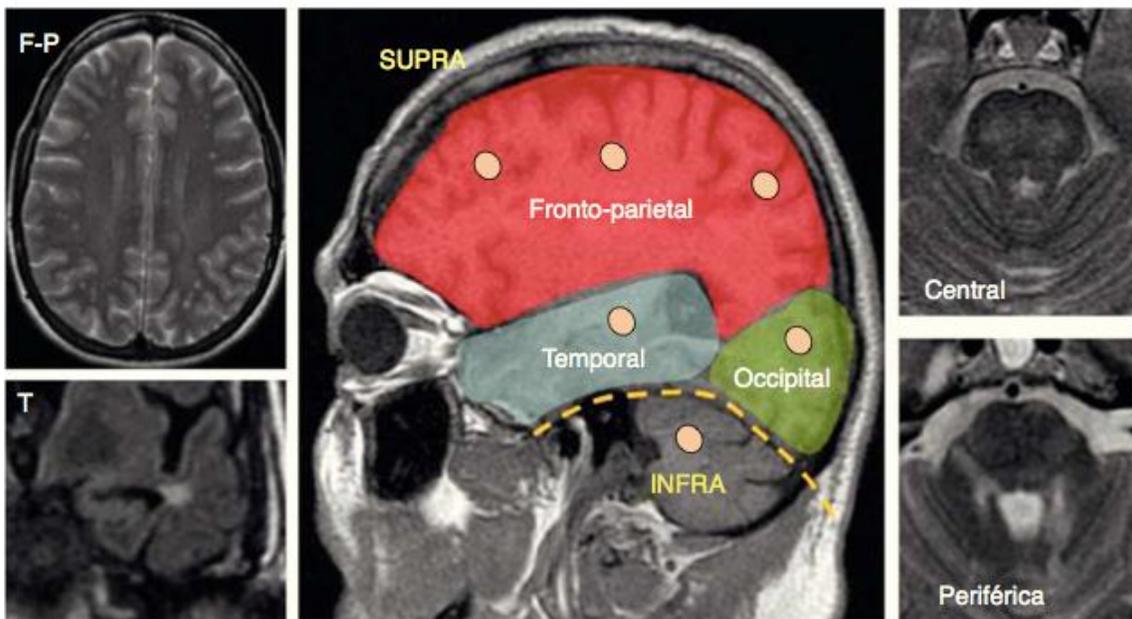
- Pérdida de volumen cortical a partir de los 40 años, con aumento de los espacios subaracnoideos. La pérdida del volumen anual para el sujeto normal es de 0,45% por año, frente al paciente con demencia que es del 1% anual.

Las zonas con mayor afección son las cortezas de asociación y menos las áreas primarias.¹⁴

- Hiperintensidades de sustancia blanca periventriculares (en halo) y lesiones puntiformes subcorticales no confluentes. Presentan un gradiente peri-atrinal a frontal, habiendo una pérdida de volumen de la sustancia blanca, con una tasa de 0,23% anual.¹⁵⁻¹⁷
- Infartos lacunares (>3mm) en la quinta década de la vida hasta en 10% de la población. Esta frecuencia aumenta con la edad y llega al 35% en la novena década. Cuanto mayor sea el número de infartos y lesiones de sustancia blanca más frecuente es el deterioro subclínico.¹⁸



Escala ARWMC (Age-Related White Matter Changes) para la valoración de imágenes puntiformes de la sustancia blanca



ALZHEIMER

La Demencia de Alzheimer es la más frecuente en nuestro medio seguida por la Demencia Vascular (DV) y la Demencia con Cuerpos de Lewy. Dependiendo de los grupos étnicos, la segunda causa la ocupa la demencia con cuerpos de Lewy, y la tercera es la DLF, especialmente en zonas donde hay antecedentes europeos.

En pacientes menores de 65 años, denominada demencia de comienzo temprano, las etiologías difieren. Así, disminuye la EA y son más prevalentes las asociadas a traumatismos, alcohol y la asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, que se basa en la tríada de anamnesis, información del acompañante y estudio cognitivo.¹⁹

El uso de neuroimagen estructural está ampliamente aceptado y está recomendado tanto por la Sociedad Española de Neurología como la Academia Americana de Neurología. No hay evidencia para decidir cuál es la mejor técnica de neuroimagen. La Tomografía computada es la más disponible y es válida para descartar la mayoría de las causas reversibles. La RM suele ser la técnica de elección para la DV dada su superior sensibilidad a los cambios vasculares.²⁰⁻²²

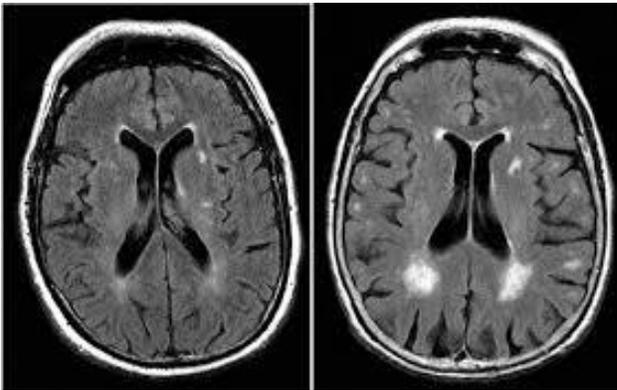
Hay evidencia de que la imagen estructural influye el tratamiento del paciente durante la evaluación inicial de demencia. En pacientes menores de 65 años de edad, la presencia de signos de focalización y la corta duración de la evolución del deterioro cognitivo (menos de 1 año) son características que hacen que el estudio de neuroimagen sea probablemente de mayor utilidad.²³

DEMENCIA VASCULAR

Concepto Según las “Guías de Demencia” editadas por el Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, la DV incluye “un conjunto numeroso de entidades clinicopatológicas; todas ellas

producen deterioro en múltiples áreas cognitivas y defectos en las funciones sociolaborales del paciente como consecuencia de lesiones vasculares cerebrales”.²⁴

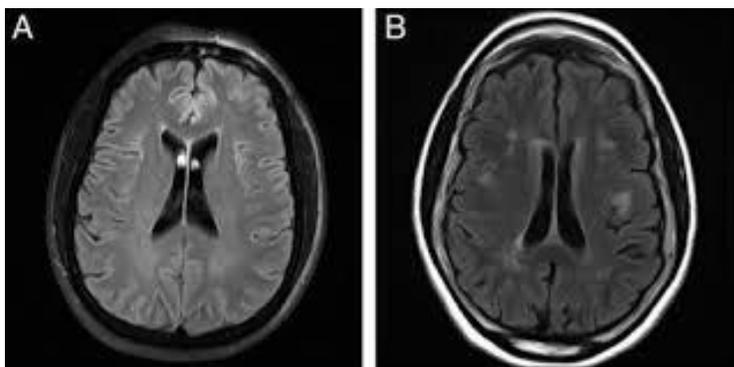
Causas La demencia vascular es un síndrome con patogenia multifactorial y características patológicas heterogéneas. Existen tantas causas de demencia vascular como factores etiopatogénicos puedan producir isquemia –aguda o crónica– o hemorragia cerebral.²⁵



Éstas pueden ocasionar diversos tipos de lesiones en el parénquima cerebral. A continuación se detallan las principales lesiones básicas que encontraremos en los cerebros de pacientes con DV: **Infartos corticales** Los infartos de la corteza cerebral son en su mayor parte de origen aterotrombótico (arteriosclerosis de los grandes vasos intra o extracraneales) y en menor proporción su origen es cardioembólico. **Infartos frontera** Son aquellos que se producen en las llamadas “zonas fronterizas” irrigadas por ramos distales de dos pedículos arteriales. Normalmente responden a un mecanismo hemodinámico agudo o crónico, por una caída de la presión arterial, del gasto cardíaco o de la saturación de oxígeno que supera la capacidad de autorregulación cerebral sobre unos vasos arteriales ya estenosados.²⁶

Lesiones subcorticales; éstas pueden ser de tres tipos: lagunas, producidas por pequeños infartos subcorticales secundarios a la obstrucción de los vasos penetrantes basales y medulares largos (estado lacunar), lesiones desmielinizantes y edema de sustancia blanca (por isquemia crónica) e infartos incompletos. La afectación generalizada de la sustancia blanca, con la presentación de todos estos

tipos de lesiones en diversa cuantía y combinación, da lugar a la llamada encefalopatía subcortical arteriosclerótica o enfermedad de Binswanger.²⁷



Infartos incompletos Son lesiones focales debidas a episodios de isquemia de baja intensidad o escasa duración. Estas lesiones no se acompañan de reacción astrocitaria, por lo que no hay destrucción del resto del parénquima y no se produce la cavitación propia del infarto clásico (completo).²⁸

La hipoperfusión o la hipoxia crónica serían los mecanismos etiopatogénicos de estas lesiones. Este tipo de lesiones se puede encontrar tanto a nivel cortical como subcortical. Criterios diagnósticos Existen varios tipos de criterios de diagnóstico de la DV, todos ellos con clara influencia de los de la EA. Los más utilizados son los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10, demencia vascular), del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), del Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX) o del grupo de California (California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centres: criterios ADDTC) y la Escala Isquémica de Hachinski. Sin embargo, los criterios más operativos y utilizados en investigación son los propuestos por el grupo de consenso americano-europeo NINDS/AIREN9 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences), ya que implican en su descripción la relación causal entre lesiones cerebrovasculares y la demencia e incorporan los datos de la neuroimagen.²⁹

Estos criterios establecen diferentes grados de probabilidad de DV: probable, posible y definida. Comentarios a los criterios diagnósticos de la demencia vascular

Los múltiples criterios diagnósticos de la DV evidencian la complejidad fisiopatológica de esta categoría etiológica de la demencia, resultando controvertido el empleo de los mismos. Influenciados por los criterios para el diagnóstico de la EA, los de DV también requieren la necesidad del deterioro de memoria frente a otro tipo de síntomas más frecuentes en la DV. Sin embargo, como veremos más adelante, la afectación de la memoria puede ser muy leve en algunos pacientes con DV. Los criterios ADDTC sólo consideran la DV de naturaleza isquémica, quedando excluidas otras formas de DV (demencia hemorrágica, por ejemplo). Los criterios ADDTC, junto con los NINDS/AIREN requieren de la confirmación de la enfermedad cerebrovascular ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO (VIII) mediante el empleo de neuroimagen.³⁰

No incluyen la categoría de demencia mixta sustituyéndola por la de DV asociada a la EA. Los estudios clínicos de estas escalas muestran que la sensibilidad (capacidad para excluir falsos negativos) y la especificidad (exclusión de los falsos positivos) es diferente para cada conjunto de criterios, presentando además una fiabilidad interobservador (índice Kappa) variable. De este modo la prevalencia de la DV variará según el grupo de criterios diagnósticos empleados.

Los NINDS/AIREN son los más específicos, motivo por el que son utilizados en los ensayos clínicos. Por tanto, ante la heterogeneidad de la DV, para aumentar el rendimiento y fiabilidad, sería necesario modificar los criterios de diagnóstico de forma específica para cada subtipo de DV. En este sentido Hachinski¹⁰ propone utilizar el término “deterioro cognitivo vascular” para referirse a aquellos pacientes que presentan deterioro cognitivo pero que no cumplen los criterios actualmente existentes para la DV.³¹

La mayoría de las clasificaciones de las demencias vasculares siguen el esquema propuesto por los criterios NINDS/ AIREN en los que se mezclan criterios topográficos, anatomopatológicos y etiopatogénicos. La clasificación propuesta por el Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Es-

pañola de Neurología, que matiza y amplía la del NINDS/AIREN. Los tipos más frecuentes de DV son la **Demencia multiinfarto**, deterioro cognitivo originado por la acumulación de múltiples infartos corticales o corticosubcorticales en el territorio de las arterias de calibre mediano o grande. Constituye el paradigma de la demencia cortical. **Demencia por infarto estratégico** El cuadro de demencia se produce como consecuencia de una única lesión de origen vascular en localizaciones muy específicas como giro angular, infarto talámico uni o bilateral o lesión lacunar en la región más caudal de la rodilla de la cápsula interna. **Demencia vascular subcortical** Se debe a la patología de los pequeños vasos intracerebrales (arterioesclerosis) y en ellas se distinguen tres entidades: enfermedad de Binswanger o encefalopatía subcortical arteriosclerótica, estado lacunar y angiopatía amiloide. En el primero se produciría una isquemia distal de la sustancia blanca periventricular; en el segundo la obstrucción arteriosclerótica de los vasos penetrantes y medulares largos y en la última el depósito de material amiloide en los pequeños vasos corticales y menígeos que ocasionarían hipoperfusión distal e infartos subcorticales. **Demencia por hipoperfusión/hipoxia** La existencia de episodios repetidos de hipoperfusión (hipotensión, bradiarritmias, insuficiencia cardíaca y circulación extracorpórea) o hipoxia (apnea del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) pueden producir el cúmulo de fenómenos de necrosis isquémica a nivel cortical o subcortical (infartos incompletos y necrosis laminar) con la consiguiente aparición de deterioro cognitivo progresivo y demencia. **Demencia hemorrágica**, en ella se presentan cuadros de demencia secundarios a la acumulación de hematomas intraparenquimatosos (sobre todo de origen hipertensivo). Son raras las demencias asociadas a hemorragia subaracnoidea o a hematomas subdurales crónicos.³²

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Este tipo de estudios constituyen un eje fundamental en el diagnóstico de la DV considerándose un requisito obligatorio en la mayoría de los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad. Son de destacar: Tomografía Axial Computarizada de cráneo Muestra lesiones hipodensas correspondientes a áreas de gliosis en diver-

sas localizaciones. Puede haber retracción cortical o deformidad de ventrículos, sugiriendo presencia de lesiones antiguas del parénquima cerebral. Es frecuente la afectación difusa o parcheada de la sustancia blanca, la atrofia cortical y subcortical con ensanchamiento de los ventrículos laterales. Resonancia magnética craneal Utilizando potenciaciones estándar (T1, T2, FLAIR) se detectan hallazgos correspondientes a la patología vascular subyacente. Otras técnicas más específicas como las secuencias de difusión permiten establecer si existen lesiones vasculares recientes. Estudios funcionales Como las secuencias de RM funcional y de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral: nos permiten ver zonas con flujo o actividad cerebral deficitaria con aspecto focal o parcheado. Estudios vasculares Intentan demostrar la implicación de los vasos y las alteraciones de la hemodinámica cerebral en la etiología de la demencia.³³

Respecto a la etiopatogenia y los hallazgos radiopatológicos se consideran dos tipos de mecanismos vasculares: la patología de vaso grande que se ha llamado clásicamente demencia multiinfarto y la patología de vaso pequeño o demencia subcortical.

En la demencia multiinfarto se encuentran varios tipos de lesión, como infartos territoriales embólicos o ateroscleróticos, infartos frontera y necrosis cortical, secundarios a fenómenos de hipoperfusión y los microinfartos corticales a los que recientemente se le ha otorgado una mayor atención en la etiopatogenia de la enfermedad. Estas lesiones contribuyen a la enfermedad cognitiva por 2 mecanismos: el daño acumulativo por “cantidad” de tejido dañado y la localización de estos (infarto estratégicos) como giro angular, corteza temporal media bilateral, corteza cingulada.³¹

En la demencia subcortical existen distintos de lesiones de vaso pequeño. Los infartos lacunares se producen por oclusión de arterias penetrantes cortas y se asocian con daño cognitivo también cuando son numerosos o cuando presentan

una localización estratégica como tálamo (bilateral), núcleo caudado y rodilla de cápsula interna.³³

Las microhemorragias crónicas también son marcadores de enfermedad de vaso pequeño. La isquemia de sustancia blanca se produce por afectación de arterias medulares largas que puede producir infartos y leucopatía secundaria a desmielinización vascular. Esta última entidad conocida como leucoaraiosis, se traduce como palidez de mielina y gliosis en histología. La isquemia crónica condiciona una pérdida de mielina y posteriormente necrosis. Esta afectación de sustancia blanca respeta la corteza y las fibras arcuatas o fibras U (dato importante en el diagnóstico diferencial como esclerosis múltiple) y se asocia a fibroialinosis arterial con engrosamiento de pared de los vasos.

Dentro de patología vascular asociada a demencia hay que mencionar especial a la angiopatía amiloide. Caracterizada por el depósito B amiloide en la pared de los vasos. Es correlacionada con la edad (5-23% en mayores de 60 años y hasta 60% a los 80 años). Hay formas familiares y esporádicas, se manifiesta como hemorragias cerebrales con un cuadro de demencia progresiva y/o infartos pequeños múltiples. De manera radiológica se encuentran hematomas lobulares superficiales (con extensión a la sustancia blanca o al espacio subaracnoideo), microhemorragias corticales en las secuencias eco de gradiente y una alteración de señal de sustancia blanca.³²

En esta área destacan: Otros estudios de interés 1. Radiografía de tórax y electrocardiograma (ECG): permiten valorar una posible insuficiencia cardíaca y bradicardias o arritmias que puedan comprometer el flujo sanguíneo (hipoperfusión cerebral), o bien enfermedad pulmonar causante de hipoxia. 2. Analítica sanguínea: permite descartar anemia, insuficiencia hepática o renal, alteraciones hidroelectrolíticas y déficit vitamínicos o endocrinos. 3. Estudios genéticos en algunos casos familiares (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [CADASIL] y otros.

III. JUSTIFICACIÓN

Datos obtenidos de la Organización mundial de la Salud WHO Epidemiology and Impact of Dementia (Current state and future trends), indican que el número de gente con demencia alrededor del mundo en 2015 fue estimada en 47.47 millones, con una proyección estimada para 2030 y 135.46 millones en 2050. Los números reportados son mayores a las estimaciones originales en 2009 en World Alzheimer Report como la prevalencia regional de demencia estimada de estudios en China y África y el Standart Western European Population, la prevalencia estimada incremento de 4.98% a 6.99%. Datos en relación a incidencia han reportado que la demencia incrementa de manera exponencial conforme incrementa la edad, basado en Global Incidence of Dementia Dating de 2010, la incidencia reportada fue duplicada cada 5.9 años a partir de los 60-64 años, con una estimación aproximada de 175/1000 a los 95 años.

En México ya se cuenta actualmente con información epidemiológica sobre la frecuencia de demencias y deterioro cognoscitivo no demencial (DCND) en adultos mayores. Las prevalencias para demencia encontradas por ENSANUT 2012 se estima que existan alrededor de 800 000 personas afectadas en el país. Con una proyección alarmante para 2050 con una cifra de 3 millones. Con un alto impacto en los sistemas económico, social y de salud. En la actualidad en nuestro país existen más de 10 millones de adultos mayores de 60 años.

La enfermedad de Alzheimer es la causa primaria más común en forma neurodegenerativa que de manera común coexiste con otras patologías asociadas con la edad y la demencia como es la enfermedad cerebral de vasos pequeños. Las guías de Norte América recomiendan la neuroimagen en pacientes con demencia, siendo la indicación la exclusión de hallazgos tratables de situación premortem. Las técnicas de imagen como lo es la tomografía y la resonancia magnética han demostrado sensibilidad en la detección de datos de demencia vascular y no vascular, siendo la Resonancia Magnética la técnica Gold Standar para su evaluación. Ante lo propuesto nace la intención de realizar la presente tesis.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La prevalencia global de Demencia es estimada en 24 millones con una tasa calculada a 20 años, la cual duplicará esta cifra. La Enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular son las enfermedades neurodegenerativas más comunes. En México las prevalencias para demencia encontradas por ENSANUT 2012 estiman que existan alrededor de 800 000 personas afectadas en el país. Con una proyección alarmante para 2050 con una cifra de 3 millones. Con un alto impacto en los sistemas económico, social y de salud. Las técnicas de neuroimagen como la es la tomografía computada y la resonancia magnética son las técnicas ideales para su evaluación, actualmente la resonancia magnética es considerada el estándar de referencia en su evaluación. Ante lo presente nace la intención de realizar la presente tesis.

V. HIPÓTESIS

La hipótesis que propuesta es demostrar los hallazgos de la Demencia (incluyendo variedad vascular y no vascular) en pacientes adultos mayores 65 años con estudio de resonancia magnética de encéfalo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los hallazgos por imagen en pacientes con diagnóstico de demencia (origen vascular y no vascular) por estudio de resonancia magnética de encéfalo, en población mexicana en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar los hallazgos por imagen en pacientes con Demencia a través de técnicas de neuroimagen como lo es la resonancia magnética de encéfalo, en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G” en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Registro de los datos clínicos y demográficos de los pacientes.
- Analizar los hallazgos por imagen de la demencia (vascular y no vascular) a través de técnicas de imagen como lo es la resonancia magnética de encéfalo
- Aplicación la clasificación de Hachinski (evaluación de demencias por puntaje) permitiendo identificar demencias de origen vascular y no vascular, y a través de estos resultados correlacionarlos con lo encontrado en la neuroimagen.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- TIPO DE ESTUDIO:

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo. Se trató de un estudio retrospectivo.

De carácter. Observacional

Se trató de un estudio retrospectivo, observacional que se realizó en el servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI analizando estudios de imagen de resonancia de encéfalo en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2015. En pacientes adultos mayores a 65 años, derechohabientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI que contasen con estudio de resonancia magnética de encéfalo.

Las variables sociodemográficas que se registraron fueron: género y edad. Las variables clínicas fueron el índice de Hachinsk. Se analizaron a través de búsqueda en el sistema IMPAX las resonancias magnéticas de encéfalo evaluando, lesiones de la sustancia blanca asociadas a demencia, vascular y no vascular, zonas de infarto y territorio.

Los resultados se expresaron en promedio, desviación estándar o en medianas y rangos y frecuencias de acuerdo a la distribución de los datos. Las pruebas estadísticas que se utilizaron: El análisis se obtendrá a través correlación Pearson entre la edad y el índice de Hachinski y Chi2 para determinar correlación entre clasificación de Hachinski la presencia de atrofia, lesión de sustancia blanca, infarto crónico (enfermedad multiinfarto).

VIII. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente trabajo se efectuó tomando en cuenta las recomendaciones emitidas por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos y los parámetros establecidos por la SSA para la investigación biomédica en la República Mexicana en 1982. El estudio fue revisado para su aprobación por el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

IX. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- **Demencia.** Es un síndrome que implica el deterioro en la memoria, el intelecto y la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (OMS) **Cualitativa. Ordinal.**
- **Estudio de resonancia magnética de encéfalo.** Técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición cerebral. Aquí no se utiliza radiación, sino campos magnéticos para alinear los núcleos de hidrogeno del agua en el cuerpo. **Cualitativa. Ordinal.**
- **Sexo.** Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. **Cualitativa Ordinal.**
- **Edad.** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, se calcula en años. **Cuantitativa Continúa.**
- **Escala de Hachinski.** Escala que permite diferenciar las demencias vasculares de las degenerativas. En esta escala una puntuación de 7 o más sugiere demencia vascular y una menor de 4 Alzheimer. **Cualitativo nominal.**
- **Demencia vascular.** Demencia multiinfarto, es la segunda causa de demencia en adultos, posterior a Alzheimer. El término hace referencia a un grupo de enfermedades que provocan lesiones en el cerebro por daño a los vasos sanguíneos del mismo, su primera causa aterosclerosis. **Cuantitativa ordinal.**

- **Alzheimer.** Demencia senil, enfermedad neurodegenerativa manifestada como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Pérdida de la memoria inmediata y otras capacidades mentales (cognitivas superiores) a medida que mueren las células nerviosas. **Cualitativa ordinal.**
- **Secuencias de resonancia magnética.** En resonancia magnética se llama secuencias de adquisición a la combinación de pulsos de radiofrecuencia y gradientes de forma ordenada capaces de brindar información por imagen. **Cualitativa ordinal.**
- **T1** Las imágenes potenciadas en T1 se obtienen usando tiempos de repetición y tiempos de eco cortos. Aquí la información se adquiere antes de la relajación transversal, proporcionando un excelente detalle de la anatomía. **Cualitativa ordinal.**
- **T2** Aquí los tiempos de repetición y relajación son largos, aquí las diferencias en el tiempo de relajación transversal aparecen como las diferencias en el contraste en las imágenes, eliminando el efecto T1. **Cualitativa ordinal.**
- **FLAIR** En la secuencia FLAIR el tiempo de inversión es prolongado, aquí se elimina o atenúa las señales de estructuras de alto contenido de agua como lo es Líquido Cefalorraquídeo (LCR) es útil para valorar lesiones en las que exista un alto contenido de agua o edema. **Cualitativa ordinal.**
- **Difusión** Es una técnica basada en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. Obtenido por secuencias de Spin Echo. **Cualitativa ordinal.**

X. RESULTADOS

Se analizaron 42 pacientes con una media de edad de 71 años (DS +- 4.5 años) de los cuales 22p (52.4%) correspondieron al sexo femenino.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Masculino	20	47.6	47.6
Femenino	22	52.4	52.4
Total	42	100	100

De acuerdo a la localización de las lesiones tuvieron la siguiente distribución, Temporal 11p (26.2%), Frontal 10p (23.8%), Lacunar 4p (9.5%), Hipocampo 10p (23.8%), Sustancia blanca 4p (9.5%), Territorio de Infarto 3p (7.1%).

localizacion					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	temporal	11	26,2	26,2	26,2
	frontal	10	23,8	23,8	50,0
	lacunar	4	9,5	9,5	59,5
	hipocampo	10	23,8	23,8	83,3
	sust blanca	4	9,5	9,5	92,9
	territorio inf	3	7,1	7,1	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

De acuerdo a la escala de Hachinski (escala clínica para definición de enfermedad vascular - puntaje mayor a 7) se obtuvieron de una muestra de 42p una media de 6.26 (DS +- 3.5).

	Hachinski
Válidos	42
Perdidos	0
Media	6.26
Desviación típica	3.5

De acuerdo a la frecuencia por tipo de Demencia. La enfermedad vascular fue la mas prevalente con 16p (38.1%), cuerpo de Lewi 9p (21.4%), enfermedad amiloide 8p (19%), Alzheimer 5p (11.9%), degeneración lobar 4p (9.5%).

tipodemencia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	amiloide	8	19,0	19,0	19,0
	AH	5	11,9	11,9	31,0
	vascular	16	38,1	38,1	69,0
	c lewi	9	21,4	21,4	90,5
	deg lobar	4	9,5	9,5	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

La correlación de Pearson / Spearman no mostró alguna relación positiva entre la edad y la escala de Hachinski (r .013 p 0.93).

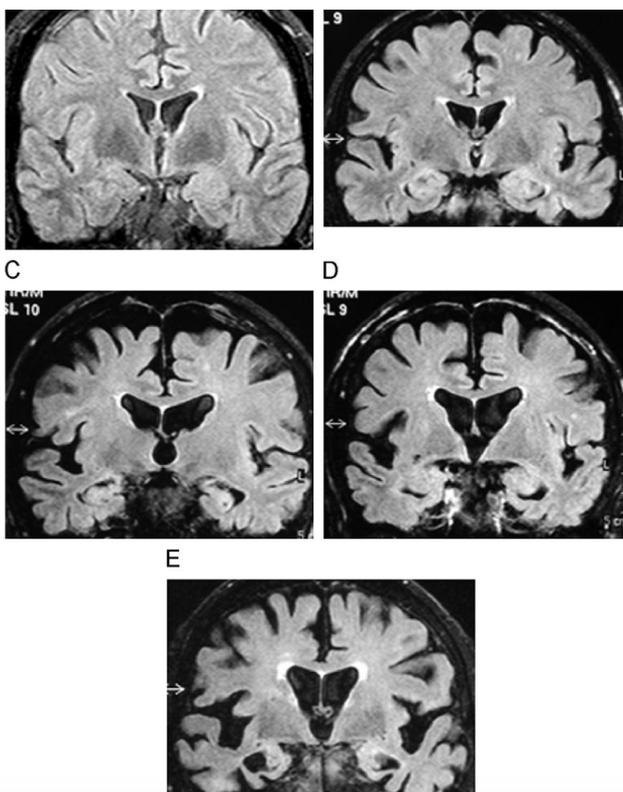
Los análisis Chi2 de los valores analizados mostraron que de acuerdo a sexo la patología vascular mostró una misma frecuencia 8p (50%). p 0.8

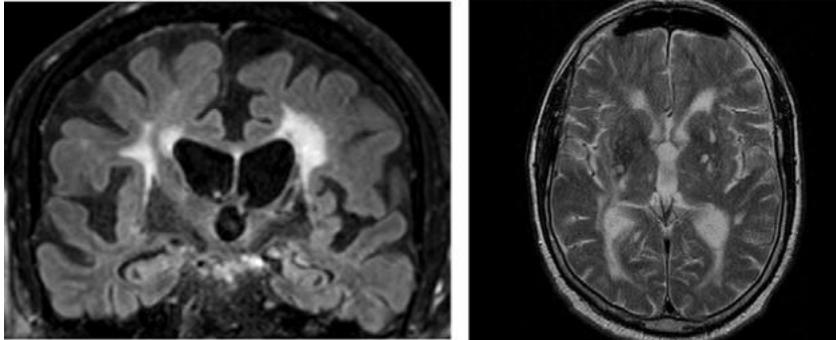
En el análisis con respecto a la demencia vascular se demostró que la enfermedad vascular contó con un índice de Hachinski >7 en 15p de los 16p que mostraron enfermedad vascular (p0.15).

De acuerdo a los resultados obtenidas en su caracterización a por secuencias de Resonancia Magnética T2 mostró hiperintensidad 42p (100%), Flair 42p (100%) y Eco gradiente solamente mostró ausencia de señal en 5p (12%).

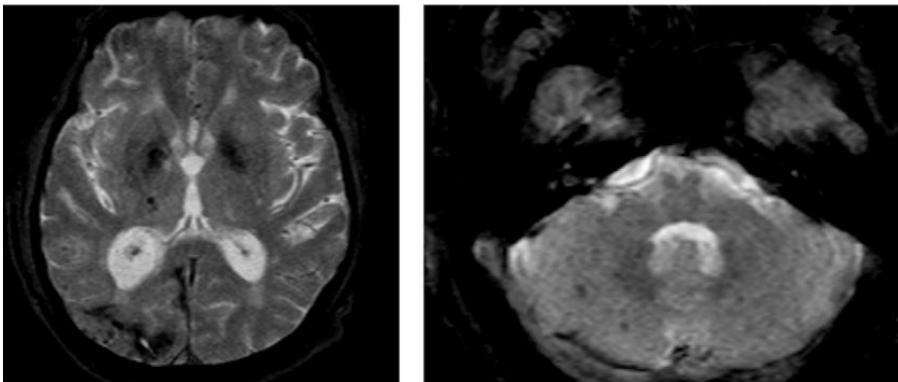
IMAGENES REPRESENTATIVAS

Demencia Vascular





Demencia Amiloide



XI. DISCUSION

La prevalencia global ha sido estimada de 24 millones con respecto a la Demencia, con una probabilidad de duplicarse cada 20 años. La enfermedad por Alzheimer es la enfermedad primaria neurodegenerativa más común, pero de manera común existe con otras patologías asociadas con la edad como lo es la enfermedad de pequeños vasos.

En México de acuerdo a la ENSAUT 2012 se evaluó datos en relación a Demencia, encontrando una tasa de 800 000 personas afectadas. Con una proyección hacia 2050 de 3 millones con un gran impacto en los sistemas económico, social y de salud severo. De acuerdo a nuestra muestra se analizaron 42 pacientes con una media de edad de 71 años (DS +- 4.5 años) de los cuales 22p (52.4%) correspondieron al sexo femenino.

De acuerdo a la localización de las lesiones tuvieron la siguiente distribución, Temporal 11p (26.2%), Frontal 10p (23.8%), Lacunar 4p (9.5%), Hipocampo 10p (23.8%), Sustancia blanca 4p (9.5%), Territorio de Infarto 3p (7.1%). De acuerdo a la escala de Hachinski (escala clínica para definición de enfermedad vascular - puntaje mayor a 7) se obtuvieron de una muestra de 42p una media de 6.26 (DS +- 3.5). De acuerdo a la frecuencia por tipo de Demencia. La enfermedad vascular fue la más prevalente con 16p (38.1%), cuerpo de Lewi 9p (21.4%), enfermedad amiloide 8p (19%), Alzheimer 5p (11.9%), degeneración lobar 4p (9.5%).

En el análisis con respecto a la demencia vascular se demostró que la enfermedad vascular contó con un índice de Hachinski >7 en 15p de los 16p que mostraron enfermedad vascular (p0.15).

De acuerdo a lo publicado en el Imaging Approaches for Dementia (AJNR 2011) la enfermedad por Demencia de Alzheimer incluyendo solo un deterioro progresivo de la memoria mayor a 6 meses, debe ser soportado por al menos un estudio de neuroimagen o biomarcador. Los marcadores en imagen son la atrofia hipocampo

o hipometabolismo por FDG (medicina nuclear). Se ha demostrado que la atrofia hipocampo es un factor de riesgo para deterioro cognitiva y presencia de demencia. Existen métodos avanzados como lo es la medición del volumen hipocampo o imagen estructural por Resonancia Magnética.

La segunda patología más común es la enfermedad cerebro vascular, la cual causa demencia, en la que la mayoría de pacientes son mayores a los 60 años y cuentan con hallazgos positivos en un estudio de imagen. Estos hallazgos pueden cambiar dependientes del vaso involucrado, micro o macro hemorragia o isquemia de la sustancia blanca. Las manifestaciones por imagen han mostrado diferentes asociaciones con deterioro cognitiva como lo es la leucoencefalomalacia, la cual es el primer predictor de demencia. Aquí los factores de riesgo juegan un papel importante, en la que la hipertensión es la principal causa. Las imágenes de infarto lacustres ocurren en materia blanca subcortical y ganglios basales principalmente correlacionada con enfermedad vascular.

XII. CONCLUSION

La demencia es un padecimiento muy prevalente no solo en nuestro país, sino a nivel mundial, y los altos costos de su manejo han desatado polémica en las técnicas de detección. Actualmente la resonancia magnética es la herramienta con mayor sensibilidad para su detección, teniendo como limitantes su alto costo y poca accesibilidad. En este estudio se demostró las diferentes variantes de demencia en una población en nuestro centro. Lo cual muestra la importancia de su detección y manejo.

XIII. BIBLIOGRAFIAS

1. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7:137–52
2. Matthews FE, Brayne C, Lowe J, et al. Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the medical research council cognitive function and ageing study. *PLoS Med* 2009;6:e1000180
3. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143–53
4. Matsuda H. Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2007;48:1289 –300. Epub 2007 Jul 13
5. Jack CR Jr, Bernstein MA, Borowski BJ, et al. Update on the magnetic resonance imaging core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Alzheimers Dement* 2010;6:212–20
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734 – 46
7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263– 69
8. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde." *Clin Anat* 1995;8:429 –31
9. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239 –59
10. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:768 –78
11. Li YJ, Hauser MA, Scott WK, et al. Apolipoprotein E controls the risk and age at onset of Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2005– 09
12. Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002;58:750 –57

13. Ikram MA, Vrooman HA, Vernooij MW, et al. Brain tissue volumes in relation to cognitive function and risk of dementia. *Neurobiol Aging* 2010;31:378 – 86
14. Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004;62:591– 600
15. Barnes J, Bartlett JW, van de Pol LA, et al. A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1711–23
16. Staff RT, Murray AD, Ahearn T, et al. Brain volume and survival from age 78 to 85: the contribution of Alzheimer-type magnetic resonance imaging findings. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:688 –95
17. Pruessner JC, Li LM, Serles W, et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolutionMRI and three-dimensional analysis software:minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000;10:433– 42
18. Langbaum JB, Chen K, Lee W, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage* 2009; 45:1107–16
19. Wyper D, Teasdale E, Patterson J, et al. Abnormalities in rCBF and computed tomography in patients with Alzheimer's disease and in controls. *Br J Radiol* 1993;66:23–27
20. Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, et al. Partial volume effect-corrected FDG PET and grey matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1658 – 69
21. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9: 119 –28
22. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306 –19
23. Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med* 2010;51:913–20
24. Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol* 2010;68:319 –29
25. Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3336 – 48
26. Rabinovici GD, Furst AJ, Alkalay A, et al. Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain* 2010;133:512–28

- 27.** Kadir A, Marutle A, Gonzalez D, et al. Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain* 2011;134:301–17
- 28.** Rabinovici GD, Jagust WJ. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. *Behav Neurol* 2009;21:117–28
- 29.** Apostolova LG, Thompson PM, Green AE, et al. 3D comparison of low, intermediate, and advanced hippocampal atrophy in MCI. *Hum Brain Mapp* 2010;31:786–97
- 30.** Leow AD, Yanovsky I, Parikshak N, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a one-year follow up study using tensor-based morphometry correlating degenerative rates, biomarkers and cognition. *Neuroimage* 2009;45: 645–55
- 31.** Walhovd KB, Fjell AM, Brewer J, et al. Combining MR imaging, positron emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:347–54
- 32.** Strozyk D, Dickson DW, Lipton RB, et al. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia. *Neurobiol Aging* 2010;31:1710–20
- 33.** Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149: 351–56