

Variaciones en el volumen de la corteza entorrinal, y su relación con la edad y la enfermedad de Alzheimer.

Omaira Henríquez Suárez

Tutor: Niels Janssen

Trabajo de Fin de Grado de Psicología

Curso académico: 2017/2018

Departamento de Psicología Cognitiva, Social y Organizacional

Sección de Psicología y Logopedia

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad de La Laguna

RESUMEN

La corteza entorrinal es una región del lóbulo temporomedial, que parece guardar una relación con la memoria, el envejecimiento, y la enfermedad de Alzheimer. Existe, más especialmente, una relación entre el volumen de la corteza entorrinal y el envejecimiento, en la que, conforme se envejece, disminuye el volumen de la corteza entorrinal. En este estudio, se pretendió validar dicha relación, mediante un análisis de datos obtenidos automáticamente a través de un software que proporcionó las cifras correspondientes al volumen de la corteza entorrinal, usando imágenes por resonancia magnética de 60 sujetos, y trabajando una hipótesis que establecía que: el volumen de corteza entorrinal será menor en sujetos de mayor edad. Se encontró que: no era posible validar tales hechos, debido a la no significación en los análisis de la relación del volumen de la corteza entorrinal y la edad.

Palabras clave: corteza entorrinal, envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, memoria, volumen, relación.

ABSTRACT

The entorhinal cortex is a region of the temporal medial lobe, which is associated with memory, aging and Alzheimer's disease. There is, more especially, an association between the volume of the entorhinal cortex and aging, in which in aging, the volume of the entorhinal cortex decreases. In this study, we expected to validate this association through an analysis of data obtained automatically through a software that provided the figures corresponding to the volume of the entorhinal cortex

through magnetic resonance imaging of 60 subjects, and working on a hypothesis that established that the volume of the entorhinal cortex will be smaller in older subjects. It was found that: it was impossible to validate such facts, due to the lack of significance in the analysis of the association of entorhinal cortex volume and age.

Key words: entorhinal cortex, aging, Alzheimer´s disease, memory, volume, association.

1. INTRODUCCIÓN

La corteza entorrinal es un área del cerebro situada en la región ventromedial del lóbulo temporal, aproximadamente en la superficie inferior izquierda y derecha localizada entre las áreas 28 y 34 de Brodmann (Figura 1). La corteza entorrinal permite la realización, la integración y el buen funcionamiento de numerosas funciones cognitivas.

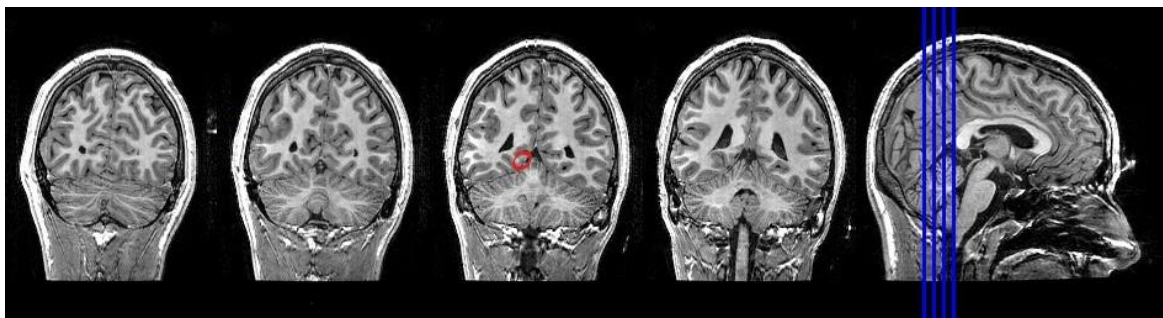


Figura 1. Imagen de la corteza entorrinal en corte coronal y sagital obtenida por el programa MRICRON.

Esta región cerebral conecta con muchas áreas del cerebro, como: las vías olfativas y visuales, y diferentes estructuras situadas en los lóbulos frontal,

temporal y parietal. Sin embargo, la conexión más importante la tiene con el hipocampo a través de la vía perforante, un conjunto de fibras que conforman una ruta conexional de la corteza entorrinal con la formación hipocampal, incluyendo el giro dentado, y el subículo, lo que la convierte en parte de la estructura hipocampal (dato que se conoce desde el descubrimiento de Ramón y Cajal).

La corteza entorrinal desarrolla múltiples funciones, pero la más importante, es la denominada “centro de relevo”. Esta estructura, permite que la información procedente de la corteza llegue al hipocampo, y de este, vuelva a la corteza; es decir, funciona como un centro de redistribución de la información desde y hacia el hipocampo. Se ha demostrado que al ser parte de la formación hipocampal, también participa en: la capacidad para la detección de novedad, la profundidad del procesamiento, y la capacidad asociativa entre elementos.

Asimismo, participa en la formación y la consolidación de recuerdos en la memoria a largo plazo. Varios estudios llevados a cabo con animales experimentales, y pacientes humanos, constatan la importancia de la corteza entorrinal para la memoria declarativa o explícita, que incluye las representaciones de los hechos, acontecimientos y conocimientos que pueden ser recuperados conscientemente, y expresados explícitamente (Campos Martínez-Lage et al., 2008). En estos, se sugiere que la información almacenada en la memoria declarativa o explícita, proviene en primer lugar de las cortezas sensitivas primarias (visual, auditiva y somatosensorial). Posteriormente, esta información es procesada por las cortezas asociativas multimodales, y desde estas, es enviada a las cortezas parahipocámpica y perirrinal, la *corteza*

entorrinal, el giro dentado, el hipocampo y el subículo, para ser transportada de nuevo a la corteza entorrinal. Desde esta última, la información vuelve a ser trasladada a las áreas asociativas multimodales del neocórtex, tras haber vuelto a pasar por regiones transitadas anteriormente.

Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente con respecto a la corteza entorrinal, se puede decir que esta desempeña una doble función en el procesamiento para el almacenamiento de la memoria explícita. Por una parte, y como se explicó previamente, constituye la principal vía de aferencias hacia el hipocampo, y, por otra, también es la principal vía de salida desde este (la información que va desde el hipocampo a las cortezas asociativas multimodales, converge con la que llega de estas al hipocampo en la corteza entorrinal). Por lo tanto, es totalmente lógico que las lesiones en la corteza entorrinal causen ciertas alteraciones de memoria, ya que se ven afectadas varias modalidades sensitivas, además de darse dificultades importantes tanto en el reconocimiento (en el que también participa), como en el almacenamiento de la información.

Siguiendo en esta misma línea, en la que se plantea que la corteza entorrinal participa en el reconocimiento visual y el almacenamiento de la información, se ha encontrado evidencia del papel que ocupa esta con respecto a ambos procesos. En un estudio realizado por Leonard et al. en 1995, se tomaron doce monos (*Macaca fascicularis*). Cinco de estos doce monos, fueron lesionados (de forma casi completa) bilateralmente en la corteza entorrinal (grupo E), y los siete restantes, sirvieron como grupo control (grupo N), del que se tenía información previa en cuanto a su comportamiento. Ambos grupos, estaban conformados por monos con los que no se había experimentado antes.

El entrenamiento recibido por el grupo E, fue llevado a cabo fuera del período de postoperatorio, en el que los animales recibieron una preparación durante cinco días a la semana, antes de comenzar con las pruebas formales. Fueron administradas cinco tareas, y tuvieron el siguiente orden: ensayo visual único con demora, discriminación de patrones bidimensionales, mantenimiento retardado de la discriminación de objetos, discriminación de ocho pares de objetos concurrentes, re-test del ensayo visual con demora, tarea salvavidas de habilidad motriz, re-test de la discriminación de patrones bidimensionales, re-test de la discriminación de los ocho pares de objetos concurrentes y re-test de la tarea salvavidas de habilidad motriz.

Los animales fueron puestos a prueba continuamente, y tenían períodos de una semana o menos interpuestos entre las diferentes tareas. Llevaron a cabo dichas tareas, hasta que alcanzaron un noventa por ciento de respuestas correctas en estas, y ejecutaron cincuenta ensayos para la parte de demora.

Se encontró que: los animales del grupo E, necesitaron tres veces más ensayos que los del grupo N para la primera tarea. Además, el grupo E ejecutó las tareas con demora de quince y sesenta segundos, igual que el grupo N. Sin embargo, cuando la demora ascendía a diez y cuarenta minutos, el rendimiento del grupo E se vio significativamente afectado. Pero el descubrimiento más sorprendente, fue que la alteración de memoria del grupo E fue transitoria, algo que no se había observado después de las lesiones en otras regiones del lóbulo temporal medial. Los autores han hipotetizado sobre esto, llegando a la conclusión de que podría estar implicado en la mejoría -que no ser un determinante de ello-, un aumento observado de las terminaciones nerviosas

que van desde la corteza perirrinal al hipocampo, en los niveles más próximos de CA1, así, las células de CA1 que normalmente no están inervadas por la corteza perirrinal, establecerían nuevas conexiones con esta.

En conclusión, en este estudio se halló que: efectivamente, la corteza entorrinal puede participar en el aprendizaje, y en las tareas que dependen del sistema de memoria del lóbulo temporal medial. Cuestionando, a su vez, que el hipocampo sea el principal mediador de la función de memoria en el reconocimiento visual.

Por otra parte, cabe mencionar que se ha establecido una correlación muy marcada entre el volumen de la corteza entorrinal, y el envejecimiento. La volumetría de las regiones temporomediales, ha supuesto toda una revelación en cuanto a la comprensión del declive intelectual en el envejecimiento, ya que, tanto la corteza entorrinal, como el hipocampo, sufren un deterioro evidente en la senectud. De acuerdo con un estudio de An-Tao et al., (2005), se observa, a través de imágenes por resonancia magnética y la obtención de datos de forma semi-automática, una atrofia o disminución del volumen de la corteza entorrinal con en el envejecimiento en sujetos normales, aproximadamente del $0.04\pm 0.02\%$ al año. Además, parece ser que, ese deterioro que se da tanto en la corteza entorrinal como en el hipocampo en la senectud, es una de las explicaciones existentes para el declive de la memoria, y, además, un potente indicador de demencia.

La pérdida de memoria y de otras funciones cognitivas es un proceso normal asociado a la edad, no obstante, en algunos casos están indicando una evolución hacia la demencia (Jurado & Junqué, 2009). La demencia supone la

existencia de un deterioro de las funciones cognitivas en comparación con el funcionamiento previo de un paciente determinado por una historia de declive, y por la exploración clínica y neuropsicológica. El declive intelectual en la demencia puede afectar a diversos aspectos de la cognición: memoria, lenguaje, atención, orientación espacial o pensamiento (véase Tabla 1).

Tabla 1. Criterios acordados por la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico de demencia.

I. Alteración de al menos dos de las siguientes áreas cognitivas:

- a) Atención/concentración.
- b) Lenguaje.
- c) Gnosias.
- d) Memoria.
- e) Praxias.
- f) Funciones visuoespaciales.
- g) Funciones ejecutivas.
- h) Conducta.

II. Estas alteraciones deben ser:

- a) Adquiridas, con deterioro de las capacidades previas del paciente comprobando a través de un informador fiable o mediante evaluaciones sucesivas.
- b) Objetivadas en la exploración neuropsicológica.
- c) Persistentes durante semanas o meses y constatadas en el paciente con un nivel de conciencia normal.

III. Estas alteraciones son de intensidad suficiente como para interferir en las actividades habituales del sujeto, incluyendo las ocupacionales y las sociales.

IV. Las alteraciones cursan sin trastorno del nivel de conciencia hasta fases terminales, aunque pueden producirse perturbaciones transitorias intercurrentes

Entre los tipos de demencia más frecuentes, se encuentra la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer es una patología que va asociada a la edad, la mayoría de casos se presentan en personas de más de 60 años. La enfermedad de Alzheimer es una demencia asociada a múltiples marcadores

neuropatológicos, los más importantes son las placas amiloides o seniles y los ovillos neurofibrilares. El diagnóstico de Alzheimer definitivo se logra mediante la identificación de estos dos tipos de cambios según densidad y distribución ya que pueden estar también presentes en alguna proporción y lugar del cerebro en el envejecimiento normal (Jurado & Junqué, 2009). Esta patología está caracterizada por: un inicio insidioso, y una pérdida progresiva de funciones cognitivas, además de la experimentación de cambios afectivos.

La enfermedad se origina en el lóbulo temporal medial, lo que implica un inicio con características de grave alteración de la memoria declarativa, especialmente la episódica. Una de las áreas del lóbulo temporal medial más relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, es la corteza entorrinal. Se ha comprobado que, no es solo una de las primeras regiones en atrofiarse o disminuir su volumen cuando se trata de esta patología, sino, que, además es la región en la que se identifican los primeros cambios patológicos propios de la enfermedad de Alzheimer (ovillos neurofibrilares), y a partir de la cual, comienza a expandirse la neuropatología (Xu et al., 2000).

En relación a lo comentado anteriormente acerca de la corteza entorrinal, y su relación con el envejecimiento y las demencias, en este estudio se ha querido comprobar si, efectivamente, existe una variación en el volumen de la corteza entorrinal en el envejecimiento, siendo este el objetivo principal de la investigación. Y, debido a la información existente acerca de ello, la hipótesis con la que se trabajó, fue la siguiente: El volumen de la corteza entorrinal será menor en sujetos de mayor edad.

Se trabajó con una muestra de 60 sujetos, los cuales fueron sometidos a una resonancia magnética que nos facilitaría la información deseada a posteriori mediante el uso del software FreeSurfer 6.0. Posteriormente, se llevaría a cabo un análisis de los datos obtenidos, que permitiría establecer si el estudio resultaba exitoso.

2. MÉTODO

2.1 Participantes.

La muestra que participó en el estudio está conformada por sesenta personas, treinta mujeres y treinta hombres. Estos grupos, se dividieron, a su vez, en dos subgrupos cada uno: 15 jóvenes, con un promedio de edad de 19,3 años, y 15 mayores, con un promedio de edad de 37 años, habiendo un total de 30 jóvenes y 30 mayores. Todos los participantes eran residentes de Tenerife, y tomaron parte en este estudio, siendo seleccionados a partir de otro, cuyo contexto difirió de este.

2.2 Materiales.

Para este estudio, fueron requeridos: imágenes de resonancia magnética, el programa FreeSurfer 6.0, el programa Excell, el MRICRON y el RStudio.

2.2.1 MRICRON

El programa MRICRON es un visor de imágenes de iniciativa de tecnología informática de neuroimagen multiplataforma. Puede cargar múltiples capas de imágenes, generar representaciones de volúmenes y dibujar volúmenes de interés. También proporciona herramientas para convertir imágenes digitales con

formatos complicados y comunicación en imágenes de medicina en formato NIfTI (el que utiliza este programa) y NPM para estadísticas.

2.2.2 RStudio

R es un programa de análisis estadístico y realización de gráficos, que posee una doble naturaleza de programa de análisis de datos y lenguaje de programación. Se distribuye gratuitamente bajo licencia GNU General Public Licence, y está disponible para los sistemas operativos de Windows, OsX y Linux. Como cualquier programa, R funciona a partir de librerías o conjunto de herramientas que permiten llevar a cabo los diferentes análisis.

2.3 Procedimiento.

Cada uno de los participantes que conformaba la muestra, fue sometido a una resonancia magnética, más concretamente a un scan T1, que son imágenes estructurales orientadas a la observación de la anatomía permitiendo detectar patologías que cursen con cambios morfológicos, en el que se incluyó parte del cuello, además de la cabeza. Una vez fueron obtenidas las imágenes correspondientes a parámetros técnicos (estructura del cerebro de los sujetos), estas fueron utilizadas para obtener los datos con los que trabajamos a partir del programa FreeSurfer 6.0. El FreeSurfer 6.0, es un software que permite la visualización y el análisis de datos de neuroimagen estructural y funcional, y cuyo objetivo es proporcionar un archivo con todas las medidas de volumen de las diferentes estructuras cerebrales. Este software, elimina automáticamente todo aquello que no pertenece al cerebro, ya que encuentra la frontera entre el aire y este. A continuación, delimita la frontera entre la materia blanca y la materia gris,

a partir de la diferencia de intensidad e inmediatamente después de esto, indica una medida que corresponde con dicha frontera. Posteriormente, busca parcelas o separaciones en el cerebro, indicando la proporción o el volumen de materia gris presente en cada área (Figuras 2 y 3).

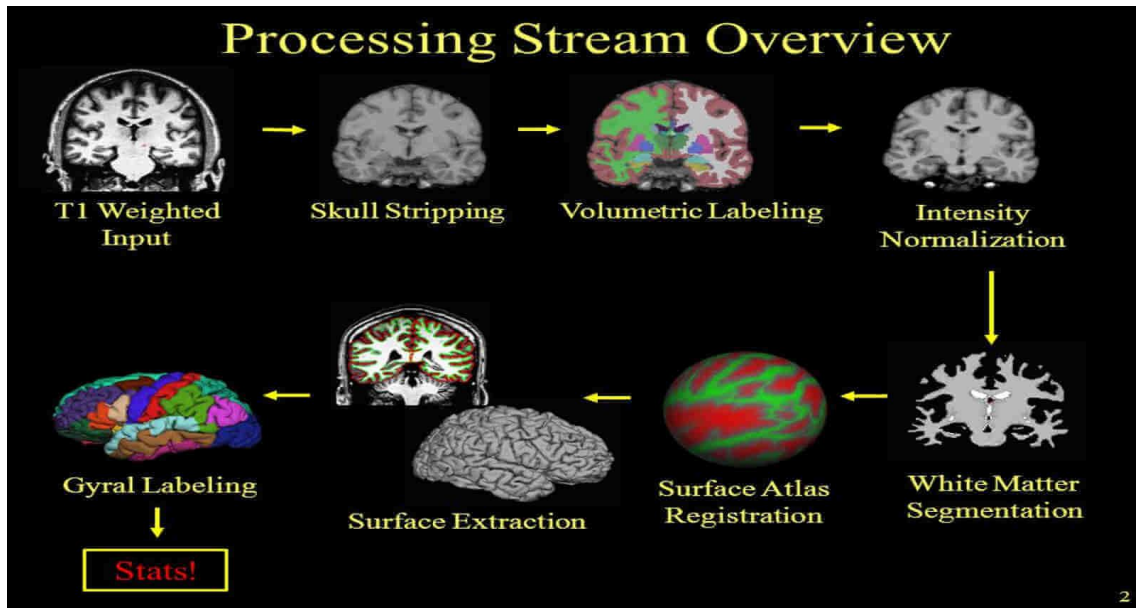


Figura 2. Funcionamiento del FreeSurfer.

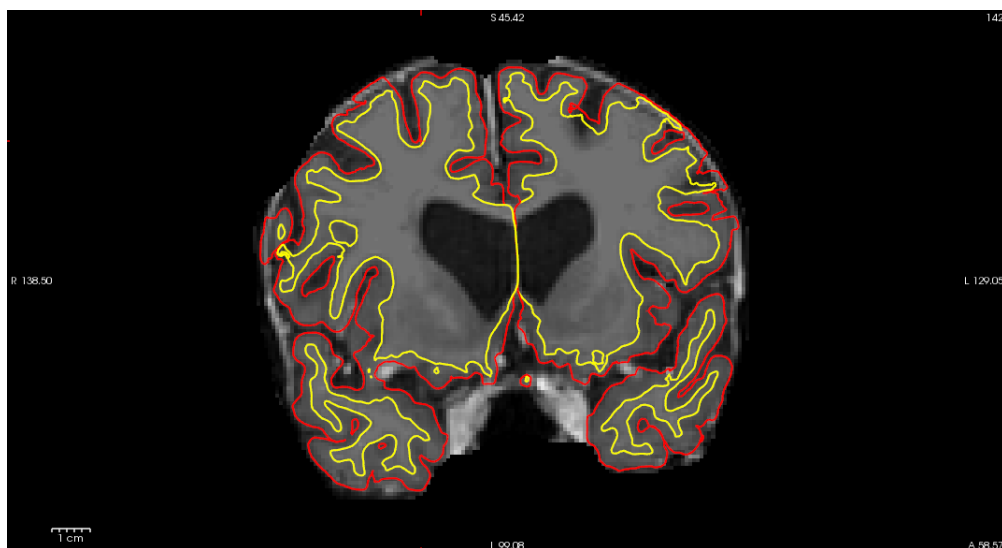


Figura 3. Delimitación de la frontera entre la materia blanca y la materia gris en FreeSurfer de una imagen de resonancia magnética con un corte transversal.

Se tomaron las medidas que nos proporcionó el FreeSurfer 6.0, y se elaboraron cuatro documentos de texto, uno en el que constaban las estructuras corticales y otro para la superficie de corteza, ambos para el hemisferio izquierdo y el hemisferio derecho, conformados por unas tablas, en las que aparecían cada estructura cerebral y su volumen de materia gris para cada sujeto. Más tarde, estos documentos fueron leídos con el programa Excell, que se utilizó para visualizar todos los datos de una forma más organizada, y en el que se pudo apreciar mejor la columna con la cantidad de volumen total por cada área. Una vez visualizados los datos, se procedió a escoger una estructura concreta en la que centrar el estudio que, en este caso, se trató de la corteza entorrinal.

Como ya se ha comentado anteriormente, el objetivo de este estudio fue: comprobar que el volumen de la corteza entorrinal varía con la edad, y, por lo tanto, y debido a su papel en la memoria, y su relación con el envejecimiento, hay mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en población de avanzada edad. Sin embargo, para poder cumplir este objetivo, se llevaron a cabo una serie de análisis que permitieron observar varias cuestiones detenidamente, que serán mencionadas más adelante.

Dado que el estudio se centró en la corteza entorrinal, se comenzó por leer en RStudio los archivos correspondientes a los volúmenes de la superficie de corteza de cada hemisferio del cerebro, denominados: “lh_aparc_stats_volume” (para el hemisferio izquierdo) y “rh_aparc_stats_volume” (para el hemisferio derecho). A continuación, se llevaron a cabo modificaciones de las bases de datos de los archivos, como: fusionarlos, y obtener una base de datos en la que aparecían ambos archivos a la vez, lo que se logró con la función “bind”: `dt`

`=rbind(lh, rh)`. Una vez hecho esto, se observó que cada línea representaba a un sujeto, sin embargo, en esta base de datos faltaba información relevante como: el sexo y la edad de estos. Por lo que, se utilizó la función “merge”, para incluir en la base el archivo que contaba con la información mencionada anteriormente: `wide = merge(dt, vars, by="subj")`. Finalmente, se requería -para más organización- agrupar todas las estructuras en una columna, y los volúmenes de estas en otra. Para esto, se hizo uso de la función “melt”: `df = melt(wide, measure.vars = 2:36, variable.name = "structure", value.name="volume")`.

Al centrar el estudio en un área en concreto, fue necesario seleccionarla como la única estructura cuyos datos eran relevantes en RStudio. Para esto, se requirió conocer el nombre exacto del área de interés, por lo que se utilizó la función “unique”: `unique(df$variable)`. Posteriormente, fueron seleccionados únicamente los datos que correspondían a los volúmenes de la corteza entorrinal de los sujetos de la muestra, introduciendo el nombre exacto de esta, tal y como aparecía en la base de datos de la siguiente forma: `ff = df(df$variable=="entorhinal_volume")`.

Habiendo modificado la base de datos, y obtenido los valores pertenecientes al área de interés, se procedió a iniciar el análisis de los datos. En este, se quería comprobar si, efectivamente, el volumen de la corteza entorrinal (variable dependiente) varía conforme se avanza en edad (variable independiente). Por lo que, se realizó una regresión simple con la función “lm”: `modedad = lm (value ~edadFac, data = ff)`, para la que utilizamos la

variable “edadFac”, que nos permite establecer un agrupamiento de los sujetos mayores, por una parte, y de los sujetos jóvenes por otra.

Además de este análisis, correspondiente al objetivo principal de este estudio, se realizó otro análisis complementario de regresión múltiple, en el que se trabajó con la misma base de datos, pero, en este caso, se introdujo una variable más: el sexo. Para ello, se utilizó también el modelo “lm”, en el que se incluyó como covariable el sexo de los sujetos: `modedad = lm (value ~edadFac+sexo, data = ff)`.

3. RESULTADOS

Se realizó una regresión simple, con la finalidad de establecer una correlación entre el volumen de la corteza entorrinal y la edad. Se observó que el efecto de asociación de las variables no era significativo, dado el resultado: $t(118) = 1.35, p > .05$ (Tabla 2 y Figura 4).

Tabla 2. Resultado del análisis del efecto volumen por edad.

	Estimate	Std Error	t Value	Pr
(Intercept)	1675.88	43.12	38.87	2×10^{-16}
edadFacMayor	82.30	60.98	1.35	0.18

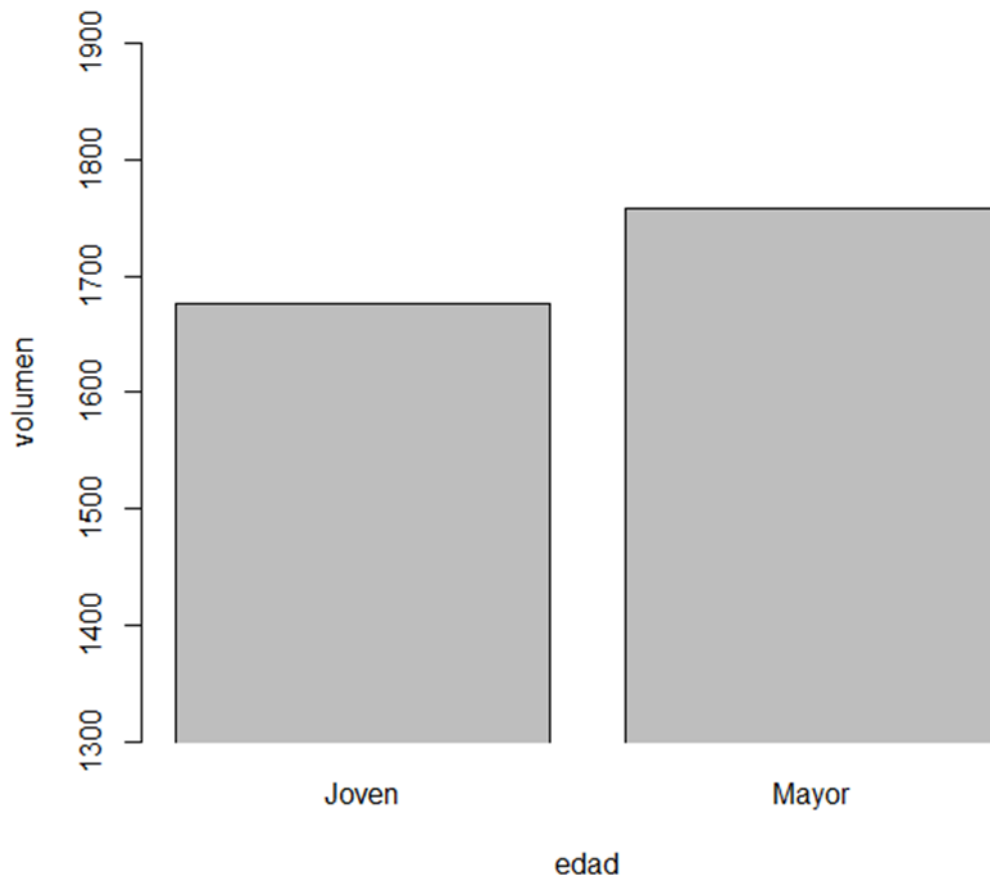


Figura 4. Diferencias entre los grupos de edad joven y mayor en relación al efecto volumen por edad.

Por otra parte, en cuanto a la regresión múltiple realizada con el sexo de los participantes como covariable, se encontró que existe una relación entre el sexo y el volumen de la corteza entorrinal, ya que, resultó ser significativa para sexo masculino (sexoV): $t(118) = 4.41, p < .05$ (Tabla 3 y figura 5).

Tabla 3. Resultado del análisis del efecto sexo por volumen.

	Estimate	Std. Error	t Value	Pr
(Intercept)	1550.33	49.08	31.59	2×10^{-16}
edadFacMayor	82.30	56.67	1.45	0.15
sexoV	251.10	56.67	4.43	2.13×10^{-5}

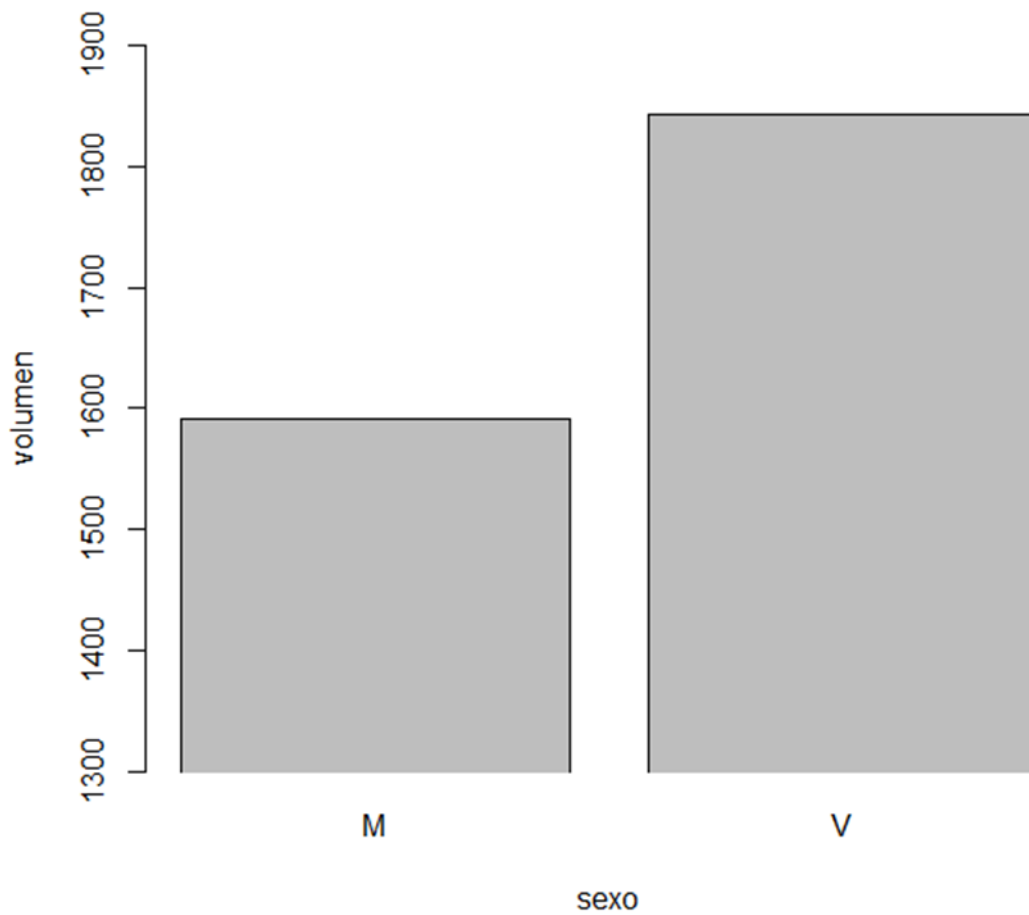


Figura 5. Diferencias entre los grupos mujeres y hombres en relación al efecto sexo por volumen.

DISCUSIÓN

Como se ha visto a lo largo del estudio, a través de toda la información recabada, la corteza entorrinal es una región del lóbulo temporomedial, que está implicada en el procesamiento de la información, la memoria, el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. Más especialmente, la corteza entorrinal guarda una relación con el envejecimiento: conforme se envejece, el volumen de la corteza entorrinal decrece. Se ha buscado validar o comprobar dicha asociación mediante este estudio, por medio de la realización de imágenes de resonancia magnética, y la obtención de los datos correspondientes a los volúmenes de la estructura deseada -en este caso la corteza entorrinal- con la ayuda de los softwares indicados, como el FreeSurfer. Una vez obtenidos los datos, y realizado el análisis pertinente de estos, se encontró que la relación entre el volumen de la corteza entorrinal y la edad no era significativa.

En el estudio de Du et al., (2005), mencionado en la introducción de esta investigación, se había encontrado que el volumen de la corteza entorrinal disminuía, aproximadamente, entre $0.04 \pm 0.02\%$ al año. Sin embargo, en esta investigación, no se encontró lo mismo. Para empezar, en el estudio de Du et al., (2005), la obtención de los datos correspondientes a las medidas de la corteza entorrinal, fue semi-automática, mientras que la de este estudio fue automática, utilizando un software destinado a ello. Además, en el estudio de Du et al., (2005), se llevaron a cabo dos imágenes por resonancia magnética, y dos evaluaciones neuropsicológicas, que tenían una media de separación de 3.5 ± 0.8 años, mientras que, en esta investigación, no se hizo una valoración longitudinal de los sujetos que conformaban la muestra, para ver cómo cambiaba la corteza

entorrinal con el paso de los años. En su lugar, se tomaron imágenes por resonancia magnética de sujetos mayores, y se compararon con las imágenes por resonancia magnética de sujetos jóvenes. Como se puede observar, existen varias diferencias por las cuales, los resultados de esta investigación pueden no asemejarse a los encontrados por Du et al., (2005), y por otros estudios en los que se constata una relación entre el volumen de la corteza entorrinal y la edad.

Según los resultados encontrados en esta investigación, se podría decir a primera vista que no existe una relación entre el volumen de la corteza entorrinal y la edad, ya que la asociación de ambas variables no fue significativa. Sin embargo, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones que podrían ayudar a comprender la falta de significación de los resultados hallados, y que, podrían ser un indicador del posible éxito que habría tenido la investigación. A pesar de que el efecto sexo estaba totalmente controlado, ya que, en ambos grupos de edad, había el mismo número de mujeres que de hombres, y aunque también se había controlado que hubiera el mismo número de jóvenes, que, de mayores, los límites correspondientes a la variabilidad de la edad eran muy dispares en ambos grupos: siendo el mínimo en los jóvenes 19 años y el máximo 20 años, y el mínimo en los mayores 27 años, y el máximo 60 años. Dicha variabilidad podría haber afectado a los análisis, complicando el poder encontrar el efecto de asociación esperado entre las variables principales del estudio (el volumen de la corteza entorrinal, y la edad). Por lo tanto, se puede decir que: existe una relación entre el envejecimiento y la disminución de la corteza entorrinal, pero este no ha podido encontrarse en la investigación presente.

Por otra parte, y con respecto a los resultados correspondientes al análisis en el que se introdujo el sexo como covariable, se podría hablar de una relación entre el volumen de la corteza entorrinal y el sexo, ya que la asociación entre dichas variables fue significativa para el sexo masculino. Se puede deducir de esto que: existe un mayor volumen de corteza entorrinal en los hombres, que, en las mujeres.

Tradicionalmente, y de forma consistente, se ha hallado que, con respecto a la enfermedad de Alzheimer, parece estar más afectada la población femenina. Se cree que esto es debido a la mayor esperanza de vida de las mujeres, aunque, también parece lógico que estas tengan más probabilidad de desarrollar dicha neuropatología, ya que, generalmente, en comparación con los hombres, tienen un menor volumen de corteza entorrinal (dejando aparte la posible presencia de un envejecimiento patológico).

Como ya se ha comentado anteriormente, en el envejecimiento se ven afectados el peso y la volumetría del cerebro, además del grosor del córtex, entre otras cosas. Teniendo en cuenta que, normalmente, las mujeres tienen un volumen de corteza entorrinal menor que el de los hombres, y que conforme se envejece, ese volumen disminuye, resulta razonable que sean estas las que tengan una mayor disposición a desarrollar la patología comentada.

En conclusión, se puede decir que existe una relación entre el volumen de la corteza entorrinal y la edad, que no ha sido posible validar en este estudio, debido a las limitaciones metodológicas existentes, que, siendo corregidas, podrían validar el objetivo inicial de la investigación. Además, existe una

influencia del sexo en la volumetría de la corteza entorrinal, que, junto con la edad -entre otras cosas-, supone una mayor probabilidad de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdalla, M. (2008). *NeuroImaging Tools & Resources Collaboratory*. Recuperado de: <https://www.nitrc.org/projects/mricron>.

Campo, P., Maestú, F., Fernández, S., Ortiz, T., (2008). Memoria. En F. Maestú, M. Ríos, R. Cabestrero (coords.), *Neuroimagen técnicas y procesos cognitivos* (pp. 389-414). Barcelona: Elsevier.

Du, A.-T., Schuff, N., Chao, L., Kornak, J., Jagust, W., Kramer, J., Reed, B., Miller, B., Norman, D., Chui, H., Weiner, M., (2006). Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiology of aging*, 733-740.

FreeSurferWiki. (2017). Recuperado de: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>.

Hernández, J. A. (2017). *ULLRToolbox*. Recuperado de: <https://sites.google.com/site/ullrtoolbox/>.

Leonard, B., Amaral, D., Squire, L., Zola-Morgan, S., (1995). Transient Memory Impairment in Monkeys with Bilateral Lesions of the Entorhinal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 15(8), 5637-5659.

Junqué, C., Jurado, M. A., (2009). Envejecimiento, demencias y otros procesos degenerativos. En C. Junqué, J. Barroso (coords.), *Manual de neuropsicología* (pp. 225-251). Madrid: Síntesis.

Solís, H., y López-Hernández, E., (2009). Neuroanatomía funcional de la memoria. *Archivo de neurociencias (México)*, 14(3), 176-187.

Xu, Y., Jack, C. R., O'Brien, P. C., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, F. D., Tangalos, R. G., Petersen, R. C., (2000). Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 54, 1760-1767.

Ward, J., (2015). The imaged brain. *The Student's Guide to Cognitive Neuroscience* (49-81). New Yrk: Psychology Press.