

ULL

Universidad
de La Laguna



Trabajo de Fin de Grado

*Relación entre la edad y el volumen de la corteza
entorrinal en personas sanas con IRM*

Carolina Ailin Failde Lintas

Grado en Psicología

Curso Académico 2017-2018

Tutor: Niels Janssen

Facultad de Ciencias de la Salud

**Sección de Psicología y Logopedia
Universidad de La Laguna**

Índice

Abstract	1
Resumen	2
1. INTRODUCCIÓN	3
<i>1.1. Localización de la estructura</i>	4
<i>1.2. Descripción de la estructura</i>	5
<i>1.3. Funcionalidad</i>	6
<i>1.4. Memoria</i>	7
<i>1.5. Demencia y corteza entorrinal</i>	10
<i>1.6. Hipótesis</i>	14
2. MÉTODO	14
2.1. <i>Sujetos</i>	14
2.2. <i>Diseño</i>	15
2.3. <i>Instrumentos</i>	15
2.4. <i>Procedimiento</i>	16
3. RESULTADOS	20
4. DISCUSIÓN	21
5. BIBLIOGRAFÍA	25

Abstract

There are multiple evidence that aging is a process that leads to a set of morphological, physiological and metabolic changes. The changes that occur most frequently at brain level are a decrease in weight and volume as well as cortical atrophy and loss of neurons. The literature of today has shown variability in terms of volume reduction in certain areas such as the entorhinal cortex (EC), the results of different investigations are inconclusive.

That is why, the following project aims to check if there is a relationship between the volume of the entorhinal cortex and age. This has been carried out by obtaining images of the brain through structural magnetic resonance. With a total of 60 participants, the results obtained show that there is no significant difference in the volume of said structure between young and old people.

Key words: Entorhinal cortex, Memory, Magnetic resonance imaging and Alzheimer's disease.

Resumen

Existe múltiple evidencia de que el envejecimiento es un proceso que conlleva a un conjunto de cambios morfológicos, fisiológicos y metabólicos. Los cambios que se producen con mayor frecuencia a nivel cerebral son una disminución de peso y volumen además de atrofia cortical y pérdida de neuronas. La literatura de hoy en día ha demostrado variabilidad en cuanto a la reducción del volumen en ciertas áreas como la corteza entorrinal (CE), los resultados en distintas investigaciones son inconcluyentes.

Es por ello, que el siguiente trabajo persigue comprobar si existe relación entre el volumen de la corteza entorrinal y la edad. Esto se ha llevado a cabo mediante la obtención de imágenes del cerebro a través de la resonancia magnética estructural. Con un total de 60 participantes, los resultados obtenidos demuestran que no existe diferencia significativa en el volumen de la citada estructura entre personas jóvenes y mayores.

Palabras clave: Corteza entorrinal, memoria, imagen por resonancia magnética y enfermedad de Alzheimer

1. Introducción

El envejecimiento se trata de un término referido a cambios morfológicos, fisiológicos y metabólicos que ocurren en los tejidos vivos con el paso del tiempo. Es considerado como un proceso universal, continuo en el que se dan dichos cambios debido a la interacción de diversos factores. Existen dos tipos de envejecimiento, sano y patológico. En ambos se presentan anomalías en las diversas habilidades cognitivas y funcionales. La secuencia de estos cambios involutivos en la morfología de los hemisferios cerebrales sigue paralelamente la secuencia filogenética y ontogenética del cerebro. Por lo tanto, son las estructuras más antiguas (diencefálicas y la formación hipocámpica) las primeras en mostrar signos de atrofia.

La atrofia es entendida como un proceso patológico en el que se produce una muerte y eliminación de las neuronas del cerebro de forma progresiva, además de las conexiones neuronales y estructuras nerviosas. Esto conlleva a una pérdida de funcionalidad de las regiones del cerebro.

La memoria es una de las capacidades que con mayor frecuencia se ve alterada con el paso de los años. Se puede definir como el proceso neurocognitivo que permite registrar, codificar y recuperar la información. Es considerada como un proceso básico para la adaptación del ser humano al mundo que lo rodea. Comprende una relación estructural y funcional con el sistema nervioso central. Son diversas las estructuras del cerebro que se encuentran relacionadas con el proceso de memoria. Y debido al interés del estudio que se llevó a cabo, nos vamos a centrar en la corteza entorrinal.

1.1. Localización de la estructura

En cuanto a su localización, como se puede visualizar en la figura 1, la corteza entorrinal se sitúa en la cara ventromedial del lóbulo temporal. Sus límites no están demasiado definidos de forma macroscópica, pero sobrepasa aproximadamente el uncus en unos milímetros desde su límite anterior al posterior. El límite medial se sitúa con la corteza periamigdalina por medio del surco semianular, para continuarse posteriormente con la circunvolución ambiens y la fisura del hipocampo. Su límite lateral lo forma el surco colateral. Limita además con la corteza perirrinal por la parte anterior y lateral, la cual continúa con la corteza parahipocámpica posterior. Finalmente, la parte medial limita con la corteza periamigdalina y el complejo subicular.

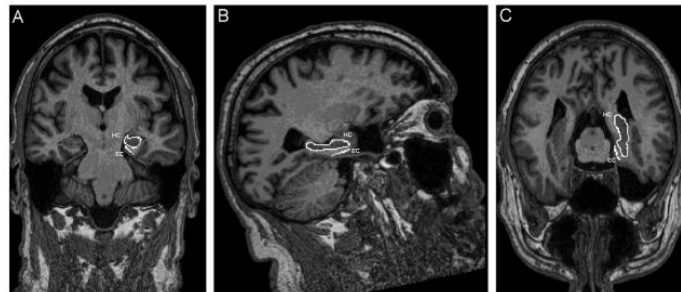


Figura 1. Localización de la corteza entorrinal.

Podemos ver representado en la Figura 2 como la corteza entorrinal se asocia espacialmente con el cuerpo amigdalino y caudalmente con la formación hipocámpica, formada por: hipocampo, giro dentado y complejo subicular.

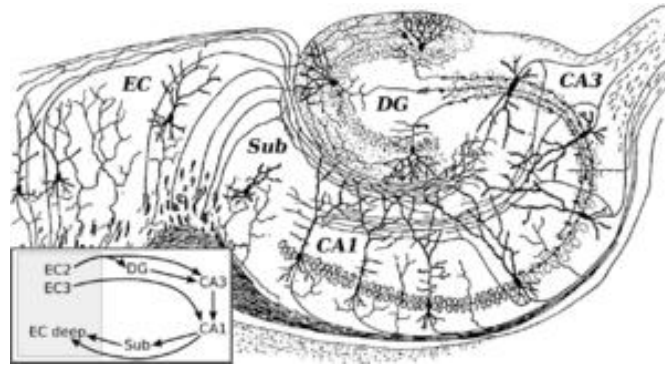


Figura 2. Formación hipocampal con sus divisiones EC (corteza entorrinal), Sub (subículo), DG (giro dentado).

1.2. Descripción de la estructura

Esta corteza ha atraído inicialmente la atención debido a sus fuertes conexiones recíprocas con la formación del hipocampo y su participación en ciertos trastornos cerebrales. Desempeña un papel fundamental en la integración de diferentes entradas sensoriales.

El interés por su estudio comenzó en el siglo XIX cuando Ramon y Cajal, en sus estudios sobre la anatomía del sistema nervioso describió una parte peculiar de la corteza temporal posterior, que se encontraba estrechamente conectada a la formación del hipocampo, lo que sugirió que ambas estructuras compartían un significado fisiológico, asumiendo que la formación hipocampal era parte del sistema olfativo, procesando la información del olfato (Ramón y Cajal, 1902). Fue a principios del siglo XX cuando la corteza entorrinal humana se identificó como una región separada (Insausti 1995).

Hoy en día se acepta que esta estructura se encuentra en una posición única como interfaz entre la formación de la neocorteza (Buzsaki, 1996), a la formación del hipocampo y a una variedad de áreas de asociación multimodal de la corteza como son: la corteza prefrontal, parietal y temporal.

La corteza entorrinal, por medio de la vía perforante es la principal fuente de aferencias del hipocampo. Se puede apreciar en la Figura 3 el proceso, donde el flujo de la actividad neuronal ante un estímulo comienza en las áreas sensitivas primarias y se extiende a las áreas sensitivas de asociación unimodal y posteriormente a las multimodales. Pasando por la corteza perirrinal y parahipocámpica posterior para confluir finalmente en la corteza entorrinal. Estas aferencias alcanzan la corteza parahipocámpica y rinal antes de llegar al hipocampo. Una de las más importantes salidas del hipocampo es el Fórnix, rodeando al tálamo antes de finalizar en el hipotálamo.

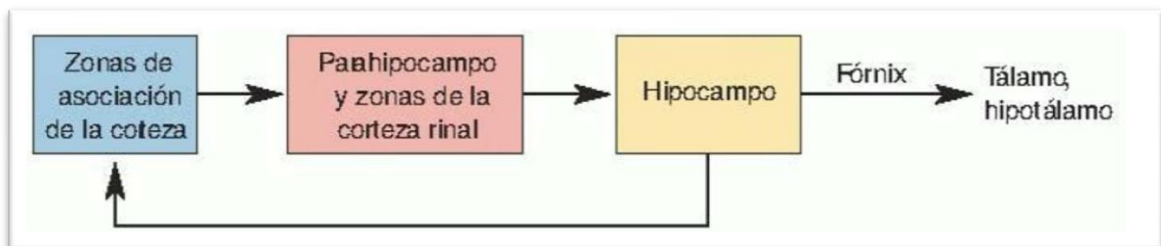


Figura 3. Proceso de codificación de la información que llega al lóbulo temporal.

1.3. Funcionalidad de la Corteza Entorrinal

En lo que se refiere a funcionalidad, la corteza entorrinal es probable que desempeñe un papel fundamental en la memoria. Existe bastante evidencia de la función del hipocampo, encargado de una rápida codificación y almacenamiento de información como memoria episódica. Sin embargo, tiene una función más limitada en lo que se refiere a la memoria remota. Esta última, es almacenada principalmente en la neocorteza, mediante un proceso gradual y lento basado en diversas y repetidas interacciones con el hipocampo. Estas interacciones son mediadas a través de la corteza entorrinal, interconectando el hipocampo con las cortezas de asociación.

1.4. Memoria

Los sistemas de memoria se definen como una red formada por conjuntos de neuronas y conexiones entre ellas. El término memoria alude a una amplia serie de procesos relacionados con el almacenamiento de información en el cerebro. Una clasificación bastante clásica es la que divide en memoria a corto plazo y a largo. (Véase figura 4)

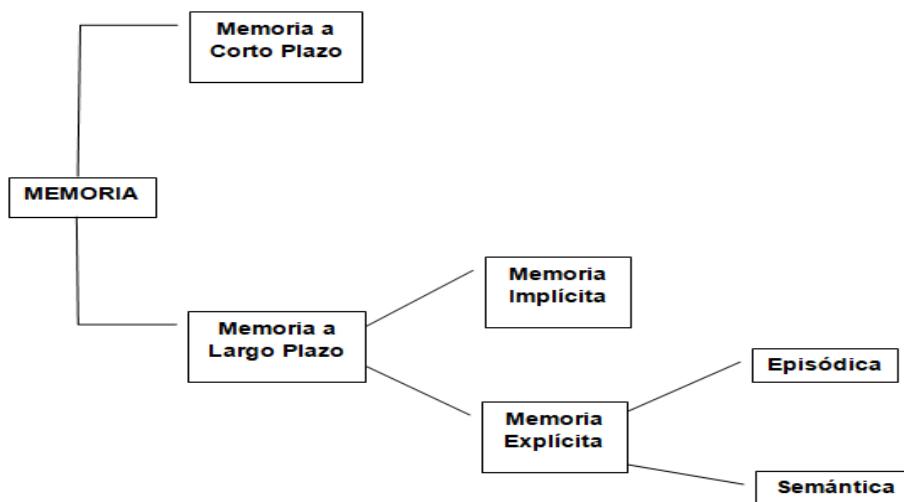


Figura 4. Principales tipos de memoria y denominación

Por un lado, la memoria de trabajo consiste en el mantenimiento o retención de información relevante para la tarea en curso durante un período relativamente breve. Puede o no pasar a la memoria a largo plazo. Este tipo de memoria opera con información verbal (nombres de personas) y sensorial (lugares). Baddeley y Hitch (1974) desarrollaron el primer modelo sobre memoria en el que propusieron la existencia de áreas de almacenamiento específicas para este tipo de memoria. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la memoria de trabajo no cuenta con áreas de almacenamiento propias, sino que el mantenimiento activo de representaciones relevante para la tarea en curso se consigue gracias a la activación del mismo circuito neural que se ocupa de representar perceptivamente esa información.

Otro tipo de memoria es la de a largo plazo que permite archivar información durante años sin la necesidad de mantenerla activa. Se divide en dos tipos: la memoria explícita o declarativa y la implícita. Esta última consiste en almacenar y recuperar información de manera inconsciente y se activa de modo automático. Se encuentra implicada en el aprendizaje de diversas habilidades.

Por otro lado, la memoria explícita o declarativa se asocia a la percepción consciente. Es la implicada en el recuerdo consciente de la información.

De acuerdo con Tulving (1972) la memoria declarativa se divide en episódica y memoria semántica. La memoria episódica se trata de la memoria autobiográfica que permite recordar hechos concretos o experiencias personales. Mientras que la memoria semántica es aquella que se ocupa del conocimiento general de los objetos, significados de las palabras, hechos y personas. Por lo tanto, existen distintos sistemas de memoria que están sustentados por diferentes sistemas cerebrales.

Algunos autores proponen un solapamiento a nivel neural entre la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo. Indican que en ambas interviene la formación hipocampal (Öztekin et al., 2009). Sin embargo, en estudios en los que se ha controlado que la tarea a realizar sea exclusivamente de memoria de trabajo, se ha descartado la intervención de la formación hipocampal (Shrager et al., 2008).

Los estudios de lesiones han destacado el papel de la región temporal particularmente en la memoria episódica y los estudios de imagen funcional se han centrado en el papel del hipocampo y estructuras circundantes durante el proceso de codificación y consolidación (Bauer, Grande y Valenstein, 2003; Eichenbaum, 2001).

El conocimiento de las estructuras requeridas para la formación de la memoria ha ido aumentando gracias a las nuevas técnicas de imagen de resonancia magnética. Sin embargo, cabe destacar la importante aportación del estudio del paciente H.M.

Es un famoso caso de amnesia debido a una lesión del lóbulo temporal. H.M (siglas de su nombre), sufrió crisis epilépticas, la frecuencia y la gravedad de sus ataques se agravaron. Se sometió a una operación cuyo resultado fue la extirpación bilateral del lóbulo temporal medial incluyendo la corteza, el núcleo amigdalino, aproximadamente dos terceras partes de su hipocampo, giro hipocampal y amígdala, además la corteza entorrinal había sido destruida. Esta extirpación de las diferentes estructuras se visualiza en la Figura 5.

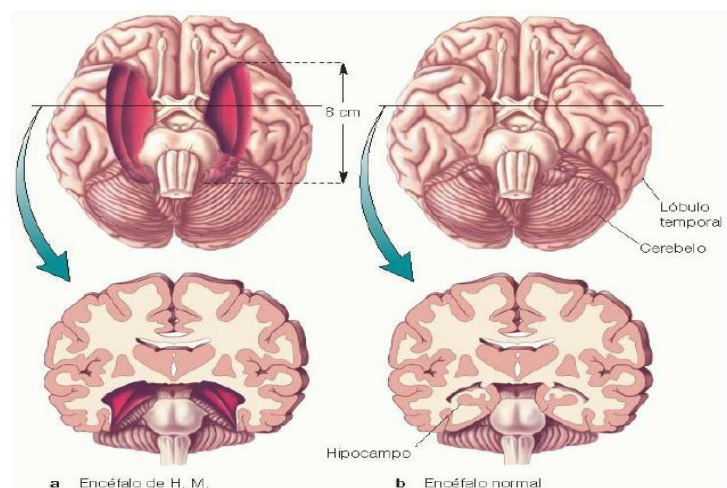


Figura 5. A la izquierda representación del cerebro de HM después de la operación. A la derecha una representación de un cerebro sano.

Tras la operación, H.M presentaba una amnesia retrógrada (imposibilidad de evocar una información previamente aprendida) parcial de los años previos a la operación y una amnesia anterógrada (incapacidad para retener información) mucho más grave. Era capaz de recordar cosas de su infancia, pero incapaz de recordar a alguien que acababa de conocer.

Lo que hoy se sabe sobre la relación entre el lóbulo temporal medial y la memoria, se debe, en buena medida a H.M, cuyo cerebro refutó teorías y desarrolló otras nuevas. Además, refuerza la idea de que la anatomía y mecanismos neurológicos que sirven a la memoria procedimental y declarativa, así como las memorias a corto y a largo plazo, no son idénticos.

En este trabajo estudiaremos la corteza entorrinal y su volumen en personas sanas. Sin embargo, primero vamos a comentar el importante papel de dicha estructura en procesos de demencia. Puesto que la literatura ha descubierto a través de diversas investigaciones que su reducción está presente en enfermedades demenciales como la de Alzheimer.

1.5. Demencia y Corteza Entorrinal

La demencia se define como un síndrome clínico caracterizado por un deterioro que afecta a más de un dominio cognitivo. Representa una pérdida respecto a un nivel previo y es lo suficientemente grave para afectar al funcionamiento social y personal. Las manifestaciones clínicas de la demencia son heterogéneas debido a la existencia de múltiples etiologías, diferentes patrones lesionales y variabilidad en el curso evolutivo.

Las demencias neurodegenerativas son aquellas que se caracterizan por una pérdida neuronal y sináptica.

La Enfermedad de Alzheimer (EA), es considerada como una entidad clínico-patológica de naturaleza degenerativa y evolución progresiva tratándose de la forma más común de demencia. El síntoma fundamental de la EA es la pérdida de la memoria episódica, manifestándose inicialmente con una mayor dificultad

para el registro de nueva información. Como se observa en la figura 6, la afectación de la corteza entorrinal, el hipocampo y las regiones profundas del lóbulo temporal son el sustrato neuropatológico de la pérdida de memoria reciente.

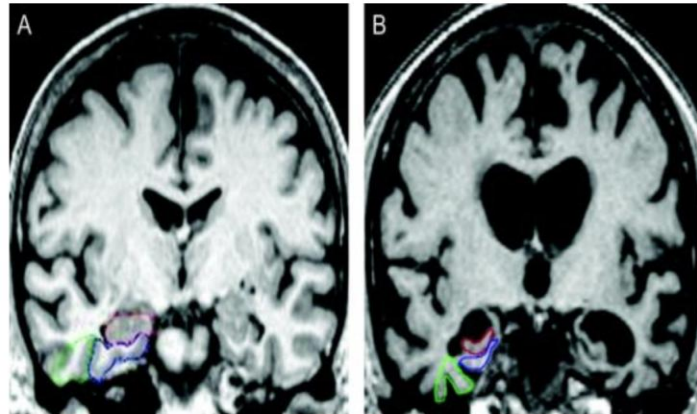


Figura 6. Reducción del volumen del hipocampo (rojo), corteza entorrinal (azul) y corteza perirrinal (verde)

A lo largo de las investigaciones se ha podido observar que la atrofia del hipocampo y la corteza entorrinal es generalmente considerada como una de las características distintivas de la demencia, particularmente de la EA (Braak and Braak, 1991; Laakso et al., 1996; Scheltens, 2001). Estudios como el de Gomez-Isla et al., 1996, encuentran una pérdida significativa de neuronas en la corteza entorrinal en pacientes con EA.

También varios estudios han demostrado que el deterioro cognitivo leve se asocia con los volúmenes del hipocampo y de la CE. La atrofia de ambas estructuras es un valioso predictor de la conversión del deterioro cognitivo leve (DCL) a EA (Pennanen et al., 2004; Devanand et al., 2007). Con estos hallazgos se sugiere que el hipocampo y la corteza entorrinal pueden verse afectados por la patología de la EA antes del inicio de los síntomas clínicos.

Con lo comentado hasta ahora se puede concluir que las estructuras pertenecientes a la formación hipocampal, dentro del lóbulo temporal representan organizaciones relevantes para la memoria. Además, debido a la presencia de patologías como las demencias, se pueden ver reducidas en su tamaño y funcionamiento.

Por otro lado, la literatura ha estudiado la relación entre el volumen de CE y la edad en personas sanas, es decir, sin presencia de demencias u otras patologías.

Insausti et al. (1998) realizaron un estudio con el propósito de investigar sobre los volúmenes normales de la corteza entorrinal humana a través de IRM. Con un total de 52 sujetos sanos de edades comprendidas entre los 19-52 años, los resultados obtenidos concluyeron que el volumen de la CE no se vio afectada por la edad.

Otro estudio fue el de Laakso et al. (2000) con 30 sujetos sanos a través de IRM del volumen de la corteza entorrinal y del hipocampo. Los resultados no encontraron ninguna asociación entre el volumen de las estructuras citadas con la edad.

La investigación sobre el análisis volumétrico de la corteza entorrinal desarrollada por Goncalves, Oliveira e Insausti (2006), con un total de 34 sujetos entre 19-52 años de edad no encontró ningún efecto de la edad en el volumen de la CE de los participantes.

Knoops et al. (2011) llevaron a cabo una investigación sobre la asociación de la edad con los volúmenes del hipocampo y de la corteza entorrinal en una muestra de 453 de personas de mediana edad y mayores sin demencia,

mediante IRM. Con los resultados obtenidos no se observó disminución del volumen de la corteza entorrinal.

Sin embargo, Miyahira et al. (2004) llevaron a cabo un estudio para investigar los cambios relacionados con la edad en los cerebros de sujetos sanos de edad avanzada a través de resonancia magnética. Con un total de 61 sujetos, con edades comprendidas entre 61 y 91 años sin antecedentes. A partir de este estudio obtuvieron que las reducciones más marcadas del volumen cerebral relacionado con la edad se observaran en la corteza prefrontal y la corteza entorrinal.

Otro estudio que mostró una diferencia significativa entre los dos grupos de edad, donde el volumen de la CE derecha de las personas de edad avanzada era menor fue el de Toledo, Goncharova, Dickerson, Wilson y Bennett (2000). Este fue llevado a cabo mediante la resonancia magnética estructural con 34 ancianos sanos (con un rango de edad de 61-84 años) y 30 controles jóvenes (entre 21-34 años).

Raz et al. (2005) con 72 participantes sanos con una edad comprendida entre los 20 y 77 años realizaron un estudio con medidas de la CE y del hipocampo, longitudinales, con un intervalo de cinco años. El objetivo era detectar cambios en el volumen y observar los efectos de la edad. Los resultados demostraron que la CE tuvo una reducción de su volumen en personas de mayor edad, mientras que en los participantes más jóvenes (edad inferior a 50 años) no se observó dicho cambio de la CE.

Finalmente, en la misma línea, Du et al. (2006) a través de un estudio de IRM, con un total de 30 sujetos entre 58 y 87 años los resultados documentaron reducciones significativas en el volumen de la CE.

1.6. Hipótesis y objetivos del estudio.

El interés de esta investigación parte de la variabilidad de resultados que se han obtenido en la literatura sobre la pérdida de volumen en la corteza entorrinal debido a la edad. Es sabido que el envejecimiento conlleva a una pérdida neuronal en las diferentes estructuras del cerebro. Sin embargo, con los estudios nombrados anteriormente algunos concluyen rechazando que la CE reduzca en volumen con el avance de la edad, mientras que otros afirman esta relación.

Debido a esta falta de acuerdo entre estudios se ha planteado mediante nuestra investigación, corroborar si el volumen de la corteza entorrinal se reducirá en función de la edad. Se ha llevado a cabo con un total de 60 sujetos.

2. Método

2.1. Sujetos

Los individuos que participaron en el estudio fueron un total de 60. Pertenecientes a la población de Tenerife.

Entre ellos, 30 eran consideradas personas “mayores” y otras 30 “jóvenes”. Del total, había quince mujeres y quince hombres por grupo. La edad media del grupo se representa en la figura 7, donde la de las mujeres era de 27.3, de estas, la edad media del conjunto “mayores” era de 34.5 años, y del grupo “jóvenes” 19.3. Por otro lado, la edad media de los hombres fue de 28.9. Donde la media del grupo “mayores” era 38.6 y de “jóvenes” 19.3.

La obtención de la imagen cerebral se realizó mientras que los sujetos se sometían a un experimento diferente.

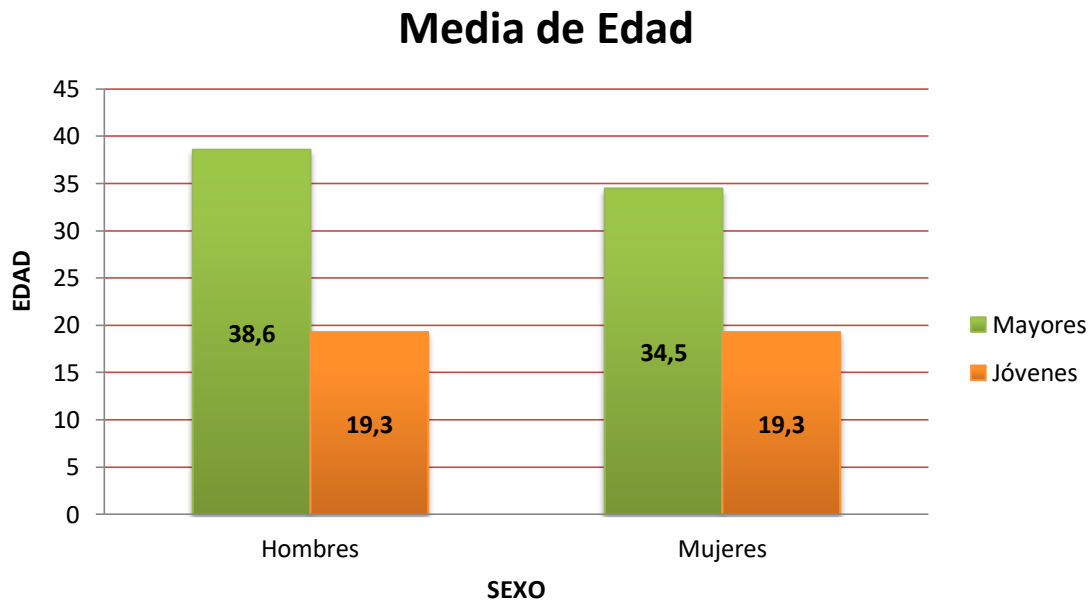


Figura 7. Representación de la edad media de ambos grupos

2.2. Diseño del estudio

La investigación se llevó a cabo en el hospital universitario, en la sala de Resonancia Magnética. En este lugar se realizaba la investigación a la que acudían. Los sujetos fueron organizados en dos grupos: uno comprendido por los participantes considerados como “mayores” y el segundo grupo “jóvenes”.

2.3. Instrumentos

En este apartado se nombrarán los diferentes materiales utilizados en el estudio. En primer lugar, se ha utilizado la imagen por resonancia magnética. Dos programas informáticos: MRICron y “freesurfer (v6.0)”. Y finalmente el programa estadístico R Studio. Además, de una hoja Excel para el cálculo de las medias de edades de los participantes.

2.4. Procedimiento

A continuación se procederá a explicar con detalle las etapas del estudio. En primer lugar, cada vez que acudía un sujeto a realizar la investigación, se le preguntaba por su sexo y edad, con esto, se obtenían dos de las variables importantes para el posterior análisis. Una vez recogidos los datos del participante, se procedía a realizar la Resonancia magnética. Este proceso se llevo a cabo con cada uno de los sujetos. Una vez que se obtuvieron todas las imágenes, se procedió a comenzar el análisis con el programa informático para la medición de las estructuras.

Finalmente, se procedió al análisis estadístico, con el programa R Studio. Donde se realizaron las diversas operaciones para poder obtener los resultados y corroborar si existe diferencia de volúmenes entre los dos grupos de investigación.

El procedimiento se concluyó en las siguientes etapas:

1. Análisis de la estructura

Los métodos de imagen más comunes son la tomografía computarizada (CT) y la resonancia magnética.

Para la obtención de la imagen cerebral se llevó a cabo a través de la Resonancia Magnética. Esta fue uno de los avances más importantes en medicina durante el siglo XX. Entre sus funciones, destaca que proporciona una resolución espacial mucho mejor que la CT, permitiendo distinguir los pliegues de las circunvoluciones individuales para discernir. Además, no utiliza radiación ionizante por lo tanto es más segura. Ofrece una mejor discriminación

entre la materia blanca y la gris por lo que se puede realizar un diagnóstico precoz de algunas patologías.

También se puede adaptar para detectar los cambios en la oxigenación de la sangre asociados con la actividad neuronal, este contexto se denomina resonancia magnética funcional (IRMf).

2. Análisis MRlcron

A partir de este instrumento se realizó la obtención de la imagen de la estructura. Se trata de un visor de imágenes de formato NIfTI multiplataforma. Su función se resume en cargar múltiples capas de imágenes, generar representaciones de volúmenes y dibujar volúmenes de interés. (“NITRC: MRlcro: Tool/Resource Info”, 2014)

3. Análisis Freesurfer

El programa freesurfer es un software con un conjunto de potentes herramientas que proporcionan un análisis extenso y automatizado de las funciones clave en el cerebro humano, para el procesamiento, análisis y visualización de imágenes de resonancia magnética. Se ha desarrollado a partir de un paquete destinado principalmente a generar representaciones superficiales de la corteza cerebral.

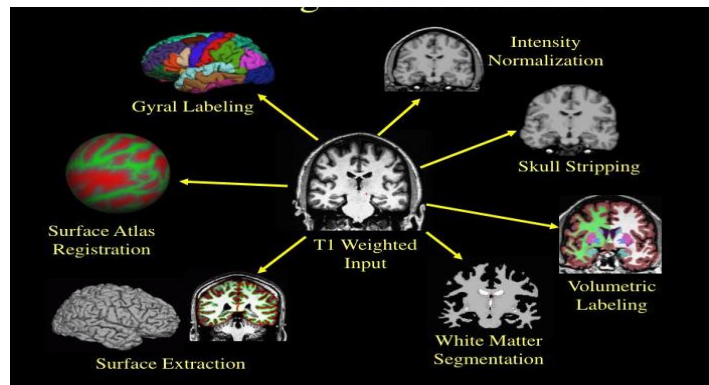


Figura 8. Secuencia de procesamiento realizado por el programa

Presenta diversas modalidades de proyección de imagen, entre ellas, la MRI estructural, incluyendo: la extracción del cráneo, la segmentación de la materia blanca y gris, también lleva a cabo una reconstrucción de los modelos de la superficie de la corteza cerebral humana (Dale et al., 1999), es decir estableciendo la superficie límite entre la sustancia gris-blanca y la superficie pial. Realiza el etiquetado de las regiones de la superficie cortical y de las estructuras subcorticales.

Una de las tareas más importantes de este programa es que lleva a cabo un análisis estadístico de las diferencias morfométricas grupales, incluyendo además, las herramientas dirigidas al procesamiento estadístico para el análisis longitudinal de los datos. También realiza una segmentación de los subcampos hipocampales (Van Leemput et al., 2009).

Mediante este programa se llevó a cabo una segmentación del cerebro, seleccionando las áreas del cerebro para la adquisición de los volúmenes de las estructuras corticales y subcorticales. Utilizándose el volumen obtenido de la corteza entorrinal de los diferentes sujetos, para el análisis estadístico posterior.

4. Análisis R Studio

Para poder comprobar si la hipótesis planteada es cierta, es decir, si el volumen de la corteza entorrinal se relaciona con la edad se llevó a cabo un análisis de los datos. Es decir, responder a la pregunta si la variabilidad del volumen de la corteza entorrinal depende de la edad de los sujetos. Para ello, se llevo a cabo una regresión simple. Se seleccionaron los grupos: mayores y jóvenes, para poder observar si el área (corteza entorrinal) es diferente en los dos grupos.

Los datos con los que se ha trabajado eran los obtenidos tras el análisis del programa freesurfer. Se utilizó los datos del archivo que contenía las estructuras de la corteza "Aparc". Se seleccionó la estructura a analizar, es decir, la corteza entorrinal para poder trabajar con su volumen.

Una vez realizadas las operaciones para la selección de datos a utilizar en el análisis, se llevó a cabo una regresión simple, con las variables: edad y volumen de la corteza entorrinal. En esta regresión, la variable dependiente se trata del volumen de la corteza entorrinal y la independiente es la edad.

Finalmente, con los resultados obtenidos tras el anova que se comentarán más adelante, se llevó a cabo el comando para obtener las gráficas correspondientes.

3. Resultados

A continuación se presentan los diferentes resultados obtenidos a través de una regresión simple para comprobar si existe relación entre la edad y el volumen. Se obtuvo: $t(118) = 1.059$, $p = 0.292$.

El comando utilizado en R (“`mod = lm (value ~edad, data = ff)`”), cuyo resultado se puede observar en la figura 9 y 10 el volumen en ambos grupos, y su baja diferenciación.

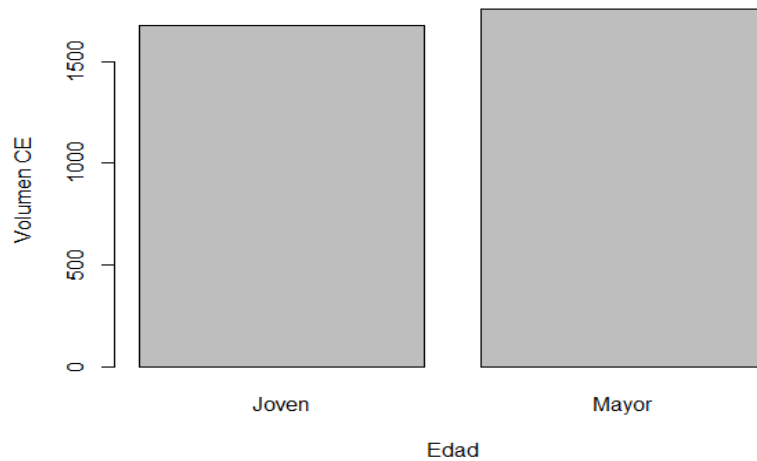


Figura 9. Volumen de la estructura en los dos grupos estudiados

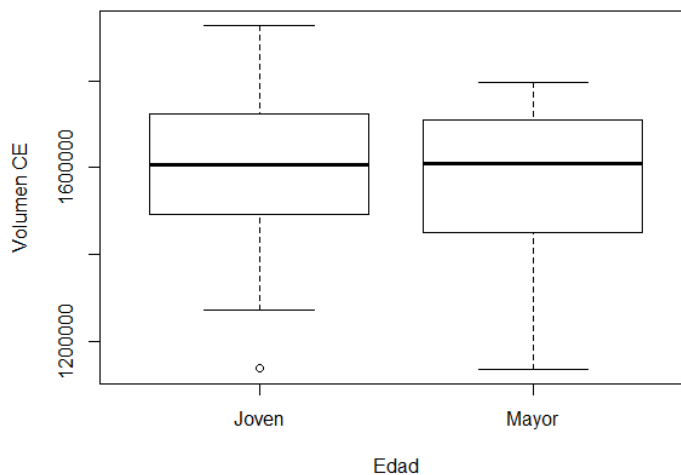


Figura 10. Resultados del análisis estadístico

4. Discusión

El objetivo del estudio era comprobar en qué medida la edad afecta al volumen de las estructuras cerebrales, concretamente, al de la corteza entorrinal. Para llevar a cabo este objetivo se realizó una investigación con un total de 60 sujetos con un rango de edad entre los 19 y los 39 años. Todos ellos sanos sin ninguna patología. La finalidad consistía en determinar si las personas con avanzada edad presentan un volumen de la corteza entorrinal menor que las personas jóvenes. Es decir, a mayor edad, menor volumen de la estructura.

A los sujetos se les realizó un estudio de resonancia magnética para obtener imágenes del cerebro. A partir de estas se efectuó la medición del volumen de la corteza entorrinal y un posterior análisis estadístico para su comparación.

Los resultados obtenidos muestran un rechazo de la hipótesis propuesta. El valor estadístico resultante no es significativo. Por lo que en este estudio, el volumen de la corteza entorrinal de las 60 personas participantes no varía en función de la edad. No se han podido establecer diferencias significativas entre el volumen de la corteza entorrinal del grupo mayor con el grupo de jóvenes.

Haciendo referencia a los estudios expuestos en el marco teórico, se pueden clasificar en dos grupos en función de sus resultados. Por un lado, estudios como el de Miyahira et al. (2004) encontraron que el volumen de la corteza entorrinal se reducía con el paso de los años, lo mismo obtuvieron en la investigación de Toledo et al. (2000) en personas de avanzada edad. Por otro lado, investigaciones como el de Goncalves (2006) demostraron que la corteza entorrinal no modificó en volumen a pesar de la edad de los participantes.

Nuestro estudio sigue la línea de aquellos que no documentan diferencias en el volumen de la CE. La literatura presenta gran variabilidad en los resultados.

Por lo tanto, a pesar del número de estudios que se han realizado con el mismo propósito, no se ha conseguido establecer una afirmación consistente.

En contra de lo establecido hasta hoy en día con respecto al envejecimiento cerebral sano, donde se afirma que existe una reducción del volumen cerebral, resulta llamativo que mediante esta investigación, la corteza entorrinal no reduzca su tamaño en personas de avanzada edad. Es decir, los resultados van en contra de la teoría de que mediante el envejecimiento el volumen cerebral se reduzca. Esto resulta altamente sugerente pues varios estudios obtienen resultados similares.

Existen diferentes explicaciones para poder entender este hallazgo. Por un lado, cabe la posibilidad de que realmente, la corteza entorrinal no reduzca su tamaño a medida que el ser humano va envejeciendo. Esta hipótesis, se aleja de lo encontrado hasta hoy en la literatura.

Otra opción se puede relacionar con limitaciones metodológicas de las técnicas utilizadas. Por ejemplo, el análisis a través freesurfer. Este programa puede generar ruido en los datos, debido a que en cierta manera su tecnología no es suficientemente precisa para la medición de volúmenes. Sánchez et al. (2010) realizaron una validación de dicho programa y encontraron que, a pesar de mostrar una validez adecuada en comparación con el rastreo manual, este programa tiene una tendencia a la sobrestimación. Establecieron además que la mayor diferencia entre la segmentación automática (freesurfer) y la manual

en cerebros con atrofia, sugieren que los estudios basados a partir de este software podrían tener más posibilidades de producir falsos negativos.

Debido al indiscutible rechazo de la hipótesis planteada en el estudio, es de importancia establecer algunos aspectos limitantes que hayan podido interferir en los resultados obtenidos.

Una limitación clara puede ser el número de la muestra. Se debe tener en cuenta el pequeño tamaño de la población utilizada, pues resulta una mayor dificultad para encontrar relaciones y generalizaciones significativas a partir de los datos.

Un aspecto importante y posible limitador es la escueta diferencia de edad que existe entre los grupos establecidos. Donde entre hombres jóvenes y mayores presentan una diferencia de 19 años, mientras que entre las mujeres 15. Esta diferencia de edad quizás no es la suficiente para encontrar diferencias, pues en torno a los 38 años (edad media del grupo mayores) no se puede apreciar un comienzo de envejecimiento. Un punto a favor es que en la muestra se representa el mismo número de hombre y mujeres.

Además, dentro del grupo de “mayores” se ha podido observar que existe una gran variabilidad de edades, considerándose una muestra muy heterogénea.

En cuanto al número de investigaciones previas que se han realizado acerca de esta hipótesis cabe destacar que sería beneficiosa la realización de más estudios, así poder comprender mejor la problemática. A pesar de que el número de estudios no es tan reducido, si se puede apreciar que en la mayoría lo realizan de forma semejante (similar población y rango de edades).

En conclusión, mediante el presente estudio no se ha podido establecer la relación del volumen de la corteza entorrinal y la edad. Sin embargo, teniendo en cuenta algunos factores para investigaciones próximas, los resultados podrían verse diferente. Por ejemplo con un tamaño de muestra más grande para poder asegurar una distribución de la población y así poder ser representativa de los dos grupos de personas. Y también aumentar la diferencia de edad entre ambos grupos.

5. Bibliografía

1. Bauer, R. M., Grande, L., & Valenstein, E. (2003). Amnesic disorders.
2. Braak, H., & Braak, E. (1992). The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neuroscience research*, 15(1-2), 6-31.
3. Carretié, L. (2011). *Anatomía de la mente: emoción, cognición y cerebro*. Madrid: Ediciones Pirámide.
4. Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194.
5. De Toledo-Morrell, L., Goncharova, I., Dickerson, B., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2000). From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911(1), 240-253.
6. Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S. & Stern, Y. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68(11), 828-836.

7. Du, A. T., Schuff, N., Amend, D., Laakso, M. P., Hsu, Y. Y., Jagust, W. J., Yaffe, K., Kramer, J. H., Reed, B., Norman, D., Chui, H. C., & Weiner, M. W. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(4), 441-447.
8. Du, A.T., Schuff, N., Chao, L.L., Kornak, J., Jagust, W.J., Kramer, J.H., Reed, B.R., Miller, B.L., Norman, D., Chui, H.C., Weiner, M.W., 2006. Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiology of Aging* 27, 733–740.
9. Eichenbaum, H. (2001). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioural brain research*, 127(1-2), 199-207.
10. Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 30, 123-152.
11. Escoba, A (2001). Envejecimiento cerebral normal. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2(4), 197-202.
12. Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774-781

13. Freund, T. F., & Buzsáki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6(4), 347-470.
14. Gómez-Isla, T., Price, J. L., McKeel Jr, D. W., Morris, J. C., Growdon, J. H., & Hyman, B. T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 16(14), 4491-4500.
15. Insausti R, Tunon T, Sobreviela T, Insausti AM, Gonzalo LM: The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *J Comp Neurol* 355: 171-98, 1995.
16. Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P., Laakso, M.P. & Pitkänen, A. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *American Journal of Neuroradiology*, 19(4), 659-671.
17. Juottonen, K., Laakso, M. P., Insausti, R., Lehtovirta, M., Pitkänen, A., Partanen, K., & Soininen, H. (1998). Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 19(1), 15-22.

18. Knoops, A. J., Gerritsen, L., van der Graaf, Y., Mali, W. P., & Geerlings, M. I. (2012). Loss of entorhinal cortex and hippocampal volumes compared to whole brain volume in normal aging: the SMART-Medea study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(1), 31-37.
19. Laakso, M. P., Frisoni, G. B., Könönen, M., Mikkonen, M., Beltramello, A., Geroldi, C., Aronen, H. J. (2000). Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study. *Biological psychiatry*, 47(12), 1056-1063.
20. Lapuente, F. R., Sánchez, J. P. (1998). Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anales de psicología*, 14(1).
21. Lifeder. (2018). *Atrofia cerebral: Características, Síntomas y Causas*-Lifeder. [online]. Available at: <https://www.lifeder.com/atrofia-cerebral/>
22. Mikkonen, M. (1999). *The Human Entorhinal Cortex: Anatomic Organization and Its Alteration in Alzheimer's Disease and Temporal Lobe Epilepsy*. University of Kuopio.
23. Miyahira, Y., Yu, J., Hiramatsu, K., Shimazaki, Y., & Takeda, Y. (2004). Brain volumetric MRI study in healthy elderly persons using statistical parametric mapping. *Seishin shinkeigaku zasshi= Psychiatria et neurologia Japonica*, 106(2), 138-151.

24. Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., Helkala, E. L., Vainio, P., Vanninen, R., Partanen, K., & Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of aging*, 25(3), 303-310.
25. Pereira, P. G., Oliveira, E., & Insausti, R. (2006). Análisis volumétrico mesiotemporal: valores normativos del hipocampo, la amígdala y el córtex entorrinal en la población adulta portuguesa. *Rev Neurol*, 42(12), 713-722.
26. Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 730-748.
27. Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex*, 15(11), 1676-1689.
28. Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D. & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex*, 15(11), 1676-1689.

29. Salinas, A., & Gonzalo, L. M. (2016). La corteza entorrinal (formación del hipocampo) en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer. Interpretación neuroanatómica. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 41(1), 19.
30. Sánchez, G., Gómez, B., Sainz, A., Vives, Y., Delfino, M., & Peña, J. (2010). Manual validation of FreeSurfer's automated hippocampal segmentation in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer Disease subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 181(3), 219-225.
31. Van Leemput, K., Bakkour, A., Benner, T., Wiggins, G., Wald, L. L., Augustinack, & Fischl, B. (2009). Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus*, 19(6), 549-557.