

# *Alteraciones en el SPECT cerebral antes del inicio de la enfermedad de Alzheimer precoz producida por la mutación E280A de la PS1*

Francisco Lopera, Isolda Siegert, Mauricio Arcos-Burgos,  
Alejandro Ríos · Medellín, Colombia

Se realizó un estudio de perfusión cerebral con el método de HMPAO SPECT para analizar y comparar las características y determinar diferencias significativas en etapas pre y sintomáticas del cuadro demencial en personas portadoras de la mutación E280A de la PS1 y en un grupo control (no portador). Se realizaron 67 SPECT en 39 portadores de la mutación (17 sintomáticos y 22 asintomáticos) y en 28 sujetos no portadores. Entre los portadores asintomáticos y controles no portadores se observaron diferencias significativas de perfusión en la región frontal basal derecha y en la región occipital izquierda, en los cortes coronal y sagital respectivamente. La comparación entre sintomáticos y controles mostró diferencias significativas, con menor perfusión en los sintomáticos en tres regiones anteriores y cuatro posteriores que corresponden a las regiones occipitales, parietales y frontales y entre sintomáticos y asintomáticos portadores de la mutación en dos regiones anteriores, una medial y siete posteriores (APD, API, AOD, CFBD, CPBD, CPBI, CMD, SFD, SPD y SOD), que corresponden a las regiones frontal bilateral, parietal bilateral y occipital derecho. Según este estudio la alteración funcional parece comenzar en las áreas FBD y OI, lo que contrasta con lo descrito por otros autores. Se observó un predominio del compromiso posterior que caracteriza a la enfermedad de Alzheimer en etapas sintomáticas. La detección de un patrón de alteración en las neuroimágenes funcionales de los portadores asintomáticos del Alzheimer genético podría servir de marcador para el diagnóstico precoz antes de la edad de inicio de los sujetos a riesgo de sufrir demencia tipo Alzheimer esporádica (*Acta Med Colomb* 2000;25:144-149).

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer familiar, mutación E280A, presenilina 1, SPECT cerebral.

## Introducción

La demencia ocurre en aproximadamente un 4% de la población mayor de 65 años y hasta en un 45% de la población mayor de 85 años, siendo la demencia tipo Alzheimer (DTA) la más común con una frecuencia del 60% (1). La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno degenerativo del SNC que se caracteriza por un deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones mentales superiores y que se diagnostica definitivamente por dos hallazgos histopatológicos a nivel cerebral: las placas seniles y las trenzas (2, 3). Se han definido dos grupos de acuerdo con la edad de inicio del cuadro clínico: la forma presenil o temprana, generalmente con agregación fami-

liar, que comienza antes de los 60 años de edad y constituye el 5 al 10% de todos los casos y la forma senil o tardía que aparece después de los 65 años de edad, en su mayor parte esporádica, la cual representa entre el 90 y el 95% de todos los casos (4).

En las formas familiares se han identificado diferentes genes, cuyas mutaciones conllevan a la acumulación de  $\beta$ -amiloide anormal (5). Los genes descritos hasta el momento asociados con la EA son: el gen de la proteína precursora

---

Drs. Francisco Lopera, Isolda Siegert, Mauricio Arcos-Burgos y Alejandro Ríos:  
Grupo de Neurociencias, Universidad de Antioquia. Unidad de Medicina Nuclear,  
Clínica Cardiovascular. Medellín.

de amiloide localizado en el cromosoma 21 (6,7), el gen de la presenilina 1 (PS1) en el cromosoma 14 (8, 9, 10) y el gen de la presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1 (11, 12). Se ha descrito que el alelo E4 de la apolipoproteína E (apoE) localizado sobre el cromosoma 19 es un potente factor de susceptibilidad para el desarrollo de EA sin ser un factor de causalidad (10, 13).

En Colombia, en la zona norte y central del departamento de Antioquia, se han encontrado extensas genealogías que constituyen el foco de enfermedad de Alzheimer genético más grande del mundo con una causa etiopatogénica homogénea (14, 15, 16, 10, 17). Estas familias se encuentran reunidas en la misma área geográfica y comparten el mismo fenotipo y la misma mutación genética. Hasta el momento se han estudiado 20 genealogías con más de cinco mil herederos y más de 250 historias de casos de afectados reconstruidas compartiendo un fenotipo similar y un modo de herencia autosómica dominante. En cuatro de estos grupos familiares se identificó primero ligamiento al cromosoma 14 y posteriormente se descubrió que los afectados de todos los grupos portan una sustitución de ácido glutámico por alanina en el codón 280 del gen de la presenilina 1 (PS1) en el cromosoma 14 (mutación PS1-E280A). Esta sustitución produce un aumento de los depósitos de  $\beta$ -amiloide en la corteza cerebral pero con predominio del  $\beta$ -amiloide de 42 aminoácidos (16). No obstante, en el grupo anteriormente mencionado, la definición del riesgo de padecer la enfermedad está solucionada en un 100%, puesto que la existencia de la mutación, tipificada por técnicas moleculares, se correlaciona en un 100% con el desarrollo de la enfermedad, por ser una mutación de penetrancia completa. El descubrimiento de formas genéticas de Alzheimer promete cambiar la situación diagnóstica del mal ya que este trastorno sólo podía ser sospechado clínicamente y comprobado de manera definitiva por el estudio neuropatológico.

Algunas técnicas neuroimagenológicas como la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear han sido usadas en la enfermedad de Alzheimer, principalmente para excluir otros síndromes demenciales que se evidencian por las modificaciones estructurales, tales como hidrocefalia, demencia multiinfarto, hematoma subdural crónico y neoplasias, pero existen otras técnicas neuroimagenológicas que son funcionales como la escanografía de positrones (PET), la resonancia nuclear magnética funcional y la escanografía de fotón único (SPECT), que permiten evaluar las modificaciones fisiopatológicas, en términos de metabolismo de oxígeno y glucosa o flujo sanguíneo. Estos métodos funcionales son mucho más útiles que los estudios anatómicos en las etapas iniciales de las enfermedades neurodegenerativas y posiblemente en etapas preclínicas. Las medidas de la función cerebral regional con SPECT se realizan mediante la administración de radiofármacos cuya distribución refleja el flujo sanguíneo cerebral focal. Se ha demostrado

que el flujo sanguíneo cerebral regional es proporcional a la función cerebral medida por PET en el caso de las demencias. El SPECT es un método funcional disponible en nuestro medio, útil para evaluar aquellas modificaciones que tienen lugar en regiones de tejidos morfológicamente normales y que se expresan clínicamente, mucho antes de que se manifiesten anomalías anatómicas como la atrofia cortical y la dilatación ventricular en el caso de la demencia.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica se ha descrito un patrón "típico" del flujo sanguíneo cerebral regional, que consiste en hipoperfusión en las regiones parietales posteriores (18). También describen hipoperfusión de las áreas temporoparietales uni o bilateralmente; dicha alteración del flujo es a menudo asimétrica y en algunas ocasiones puede acompañarse de una disminución asimétrica del flujo en las regiones frontales principalmente en los pacientes más comprometidos clínicamente.

Sabbagh *et al* (19) informaron en una muestra de 29 pacientes con enfermedad de Alzheimer la presencia de hipoperfusión en regiones frontales, parietales y temporales del hemisferio izquierdo cuando se comparaban con el hemisferio derecho. Además estos autores encontraron una correlación significativa entre la hipoperfusión al SPECT y las anomalías del lenguaje.

Otros estudios han mostrado que el SPECT es altamente seguro en diferenciar la enfermedad de Alzheimer de los controles. Además existe correlación entre el patrón de flujo cerebral de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y los hallazgos histopatológicos propios de la enfermedad. En un estudio prospectivo, Holman *et al* (20) fueron capaces de determinar el valor predictivo del HMPAO SPECT en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Ellos encontraron que un paciente con pérdida de la memoria y SPECT normal tiene una probabilidad del 19% de tener enfermedad de Alzheimer. En comparación, en pacientes con pérdida de la memoria e hipoperfusión temporoparietal bilateral la probabilidad de enfermedad de Alzheimer aumenta a un 82%. La probabilidad de enfermedad de Alzheimer fue de 57% con defectos temporoparietales unilaterales, 43% con defectos frontales únicamente y 18% con otros defectos notorios. Pacientes con pequeños defectos corticales tuvieron 0% de probabilidad de tener un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Así que pacientes sin defectos de perfusión en el SPECT tienen muy baja probabilidad de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Utilizando el HMPAO se puede sospechar la enfermedad con una sensibilidad del 85% (69-87%) y una especificidad del 64% (64-96%).

Este artículo pretende analizar y comparar las características del SPECT de sujetos portadores (sintomáticos y asintomáticos) de la mutación PS 1-E280A con individuos controles, que pertenecen a las mismas genealogías provenientes de Antioquia, con la finalidad de detectar diferencias significativas en el comportamiento de la enfermedad

en etapas presintomáticas y sintomáticas del cuadro demencial y definir un patrón de alteración en las neuroimágenes funcionales que permita predecir el desarrollo de DTA y tomar posibles decisiones terapéuticas en el futuro próximo.

## Material y métodos

### Participantes

Todos los métodos de pesquisa de los pacientes y familias han sido descritos completamente en artículos previos (10, 14-17). Se realizaron 67 estudios cerebrales funcionales con la técnica SPECT en sujetos pertenecientes a doce genealogías del departamento de Antioquia. Dichas personas que pertenecen a estas familias comparten características fenotípicas y demográficas similares. En todos se determinó el estado de portador o no de la mutación de la presenilina 1 en el cromosoma 14 y se determinó el estado fenotípico mediante evaluación neurológica y neuropsicológica siguiendo los criterios clínicos del DSM IV y del CERAD (21). Como criterio de inclusión para el análisis estadístico, los sujetos debían tener su evaluación neurológica y neuropsicológica dentro de un período de cuatro meses antes o después de la realización de la SPECT, para asegurar que el estado de perfusión cerebral correspondiera al estado clínico. Un número total de 67 individuos fueron analizados, 39 de ellos eran portadores de la mutación, de los cuales 17 presentaban algún grado de sintomatología neuropsicológica y 28 eran no portadores asintomáticos (grupo control). Casos y controles fueron apareados por edad, sexo y estrato socioeconómico.

### Técnica utilizada

El estudio de perfusión cerebral se realizó inyectando hexamethyl propyleneamine oxime (HMPAO) marcado con tecnecio  $^{99m}\text{Tc}$ , 900 mBq. La inyección se realizó por medio de un catéter venoso instalado previamente y estando el paciente acostado en una habitación libre de estímulos, con muy poca luz y con los ojos abiertos, permaneciendo en esas condiciones por tres minutos después de la inyección de HMPAO. Treinta a 40 minutos después de la inyección, el paciente se coloca en una camilla de cuerpo entero, en decúbito dorsal, fijando la cabeza con un dispositivo especial. Para la adquisición se empleó un sistema de NeuroSPECT Sophy DSX (SMV, Ohio USA), de cabezal rectangular con colimador de ultra alta resolución, colocando la ventana de 20%, centrada en energía de 140 Kev. Se realizó la adquisición de imágenes siguiendo una órbita circular con movimientos paso a paso, adquiriendo 64 imágenes de 20 segundos cada una con un zoom de 1.66 y usando una matriz de 64x64. Una vez terminada la adquisición se analizaron las imágenes en modo cine y se evaluó el sinograma como control de calidad de posibles movimientos del paciente. En caso de movimiento se realizó una nueva adquisición.

### Análisis del SPECT

Cada conjunto de datos fue reconstruido tridimensionalmente por retroproyección, mediante el filtro de Butterworth 4.25, y la reorientación transaxial, coronal y sagital, con un zoom de volumen de 50%. Para interpretar las imágenes se usaron los cortes axiales, coronales y sagitales, colocándolos en un monitor en color. El monitor muestra un formato que tiene una escala de colores con 16 componentes con el blanco representando el máximo de actividad reconstruida. El nivel de color que aparece en el monitor fue individualmente ajustado para cada paciente así que el área central del cerebelo fue blanca (mayor del 90% de actividad máxima del corte), unificando así el conjunto entero de datos a la actividad del HMPAO en el cerebelo. El conjunto de datos fue clasificado como anormal cuando la apariencia de la actividad cortical reconstruida era menor del 60% de la actividad máxima (ausencia de blanco o rojo en un área de la corteza en dos o más cortes). La perfusión cerebral se clasificó en grados así: Grado I: perfusión normal; Grado II: hipoperfusión leve; Grado III: hipoperfusión moderada; Grado IV: hipoperfusión severa.

En el corte axial se determinaron 10 regiones (frontal derecho, frontal izquierdo, parietal derecho, parietal izquierdo, occipital derecho, occipital izquierdo, núcleo caudado derecho, núcleo caudado izquierdo, talámico derecho, talámico izquierdo). En el corte coronal, se determinaron 12 regiones (frontal alto derecho, frontal alto izquierdo, frontal basal derecho, frontal basal izquierdo, parietal alto derecho, parietal alto izquierdo, parietal basal derecho, parietal basal izquierdo, temporal mesial derecho, temporal mesial izquierdo, temporal lateral derecho y temporal lateral izquierdo). En el corte sagital se marcaron ocho regiones; (frontal derecho, frontal izquierdo, parietal derecho, parietal izquierdo, occipital derecho, occipital izquierdo, cerebeloso derecho y cerebeloso izquierdo) (cada uno de los cortes serán citados de ahora en adelante usando la primera letra en mayúscula. Por ejemplo, axial frontal derecho como afd).

### Análisis estadístico

Además de las comparaciones por las estadísticas descriptivas nosotros evaluamos mediante análisis de contingencia usando la distribución de  $\chi^2$ , la presencia o no de alteraciones en la perfusión cerebral en casos y controles. Los sujetos fueron divididos en casos sintomáticos, casos asintomáticos y controles. Se realizaron cuatro tipos de comparaciones: i. entre casos sintomáticos y asintomáticos y los controles, ii. entre casos sintomáticos y controles y iii. entre casos asintomáticos y controles y iv. entre casos asintomáticos y sintomáticos. La finalidad de esta subdivisión tiene que ver con una aproximación a la discriminación del lugar donde se inician los primeros cambios en perfusión antes del inicio de la sintomatología.

### Resultados

Un número total de 67 individuos entre portadores y no portadores de la mutación PSI E280A fueron analizados por medio de HMPAO SPECT. 39 de ellos eran portadores (25 del sexo femenino (64%) y 14 del sexo masculino (36%)) y 28 eran no portadores asintomáticos (18 mujeres (64%) y 10 hombres (36%)). De los 39 individuos portadores, 17 presentaban algún grado de quejas cognitivas.

En la Tabla 1 se presentan cuatro filas donde se anotan los valores de  $\chi^2$  para cada una de las comparaciones estipuladas en materiales y métodos teniendo en cuenta el número de cuentas de individuos que pertenecían a las clases normal, leve, moderado y severo.

En la primera comparación entre casos sintomáticos y asintomáticos y los controles se encontraron alteraciones de perfusión significativas en las regiones FBD y en el OI de los cortes coronal y sagital respectivamente. En la segunda comparación entre casos sintomáticos y controles se encontraron diferencias significativas en tres regiones anteriores y cuatro posteriores (regiones API, CFBD, CFBI, SFI, SPD, SOD y SOI). En la tercera comparación, entre casos asintomáticos y controles se encontraron diferencias significativas en las regiones CFBD y SOI. En la última

comparación entre casos asintomáticos y sintomáticos se observaron diferencias significativas de perfusión en dos regiones anteriores, una medial y siete posteriores (regiones APD, API, AOD, CFBD, CPBD, CPBI, CMD, SFD, SPD y SOD), en los pacientes sintomáticos con respecto a los portadores asintomáticos.

### Discusión

Es claro que el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano ligada a la mutación PS 1 E280A se puede hacer en vida con la genotipificación molecular de la mutación. Los estudios de neuroimágenes funcionales en portadores asintomáticos de mutaciones de la presenilina pueden servir para definir un patrón de alteración típico y constante como marcador para los sujetos con quejas de memoria sospechosos de estar desarrollando la DTA esporádica. El papel que desempeña el SPECT en las formas genéticas de Alzheimer no es diagnóstico en la fase presintomática de la enfermedad, sino que permite hacer una evaluación y seguimiento de los casos en los que se haya determinado el estado de portador de la mutación. En el análisis presentado se puede observar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los sinto-

Tabla 1. Análisis de contingencia mediante la distribución de  $\chi^2$  de acuerdo con las diferentes comparaciones descritas en el texto.

Corte	AFD	AFI	APD	API	AOD	AOI	ANCD	ANCI
Comparación i $\chi^2$	2.93	2.08	2.79	5.26	2.68	2.46	.72	4.22
Comparación ii $\chi^2$	5.35	5.26	7.83	<b>11.43</b>	6.27	5.48	1.68	4.53
Comparación iii $\chi^2$	2.93	2.08	2.79	5.26	2.68	2.46	.72	4.22
Comparación iv $\chi^2$	4.56	7.33	<b>8.23</b>	<b>9.52</b>	<b>8.32</b>	4.91	1.32	2.72
Corte	ATD	ATI	CFAD	CFAI	CFBD	CFBI	CPAD	CPAI
Comparación i $\chi^2$	.79	.79	1.77	2.92	<b>7.46</b>	5.14	.10	1.09
Comparación ii $\chi^2$	1.35	1.35	3.45	4.0	<b>11.4</b>	<b>9.50</b>	2.67	4.38
Comparación iii $\chi^2$	1.50	1.50	.50	1.40	<b>4.06</b>	1.55	1.54	.93
Comparación iv $\chi^2$	2.80	2.80	2.98	2.98	<b>7.6</b>	5.24	6.23	6.07
Corte	CPBD	CPBI	CMD	CMI	CLD	CLI	SFD	SFI
Comparación i $\chi^2$	.31	1.75	3.95	1.70	1.85	3.89	.58	.99
Comparación ii $\chi^2$	4.46	6.77	4.67	1.99	6.53	5.48	4.16	<b>9.51</b>
Comparación iii $\chi^2$	2.58	1.38	6.75	1.82	.20	2.87	1.71	5.15
Comparación iv $\chi^2$	<b>10.31</b>	<b>9.17</b>	<b>10.58</b>	1.8	6.86	1.27	<b>7.82</b>	6.55
Corte	SPD	SPI	SOD	SOI	SCD	SCI	CA	CP
Comparación i $\chi^2$	3.23	3.81	4.54	<b>8.09</b>		.72	1.37	.63
Comparación ii $\chi^2$	9.27	7.23	9.79	<b>9.56</b>			1.51	2.55
Comparación iii $\chi^2$	1.27	1.79	2.19	<b>5.96</b>		2.65	1.31	.18
Comparación iv $\chi^2$	<b>10.03</b>	6.51	<b>10.33</b>	1.58	-	1.62	1.47	3.00

- Nota: Los valores de  $\chi^2$  significativos  $p < 0.05$  se encuentran en fondo oscuro
- Las siglas de los cortes son las mismas como han sido descritas en el texto
- Comparaciones: i. entre casos sintomáticos y asintomáticos y los controles, ii. entre casos sintomáticos y controles y iii. entre casos asintomáticos y controles y iv. entre casos asintomáticos y sintomáticos.
- Aquellas comparaciones donde no aparece valor representan cortes donde todos los individuos pertenecen a la clase normal
- Cortes: Frontal Derecho, Frontal Izquierdo, Parietal Derecho, Parietal Izquierdo, Occipital Derecho, Occipital Izquierdo, Núcleo Caudado Derecho, Núcleo Caudado Izquierdo, Talámico Derecho, Talámico Izquierdo). En el corte coronal, se determinaron 12 regiones (Frontal Alto Derecho, Frontal Alto Izquierdo, Frontal Basal Derecho, Frontal Basal Izquierdo, Parietal Alto Derecho, Parietal Alto Izquierdo, Parietal Basal Derecho, Parietal Basal Izquierdo, Temporal Mesial Derecho, Temporal Mesial Izquierdo, Temporal Lateral Derecho y Temporal Lateral Izquierdo). En el corte sagital se marcaron ocho regiones; (Frontal Derecho, Frontal Izquierdo, Parietal Derecho, Parietal Izquierdo, Occipital Derecho, Occipital Izquierdo, Cerebeloso Derecho y Cerebeloso Izquierdo) (Cada uno de los cortes serán citados de ahora en adelante usando la primera letra en mayúscula. Por ejemplo, Axial Frontal Derecho como AFD).

máticos y los asintomáticos portadores en regiones específicas del cerebro, principalmente en el hemisferio derecho con la excepción del área parietal izquierda, lo que contrasta con el estudio de Sabbagh *et al.* (19) en el cual la afección predominante fue del hemisferio izquierdo. Pero existe el patrón de hipoperfusión en las regiones parietales descrito previamente por Jagust *et al.* (18) como el patrón "típico" de la enfermedad de Alzheimer esporádica de tipo tardía.

La comparación de portadores asintomáticos y controles (no portadores) es el resultado más interesante de este estudio. La hipoperfusión en las regiones frontal basal derecha (FBD) y occipital izquierda (OI) de los portadores asintomáticos con respecto a los no-portadores asintomáticos indica que los portadores tienen ya anomalías funcionales en la perfusión cerebral en estadios presintomáticos de la enfermedad. Este hallazgo permite hacer una aproximación a la fisiopatología y evolución de la enfermedad y podría servir como marcador para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con síntomas cognitivos leves sin demencia y que desarrollarán DTA esporádico en el futuro inmediato. El SPECT y otros estudios funcionales se están convirtiendo en exámenes útiles para el diagnóstico preclínico de la DTA (22). Estos resultados podrían convertirse en un dato paraclínico de interés para la toma de decisiones terapéuticas con el advenimiento cada vez más frecuente de medicinas que pueden aplazar en el tiempo la aparición del estado demencial. La alteración principal comienza en áreas FBD y OI. El SPECT es un examen con muy buena discriminación temporal pero con mala discriminación espacial. Por esa razón no es extraño que existan divergencias en cuanto a las regiones anatómicas en relación con el inicio de la alteración funcional. Haciendo otro tipo de análisis usando medidas cuantitativas y no cualitativas como se hizo en este trabajo, se obtienen resultados un poco diferentes, utilizando casi la misma población de este estudio (22). Estos resultados pueden indicar un comportamiento particular de este tipo de Alzheimer que se diferenciaría de otras demencias principalmente de las de inicio tardío. Sería interesante en el futuro comparar estos grupos de sujetos con varios estudios funcionales para determinar las correlaciones y confiabilidad de cada uno de los métodos funcionales en el diagnóstico precoz de las enfermedades neurodegenerativas.

### Summary

Using the method HMPAO SPECT, a brain perfusion study was carried out in order to compare pre-symptomatic and symptomatic characteristics in a group of dementia patients associated with E280A presenilin-1 mutation. Sixty-seven mutation carriers (17 symptomatic and 22 asymptomatic) were selected. Significant differences were observed in right frontal basal and left occipital areas, coronal and sagittal views, between asymptomatic carriers

and normal controls. Comparing symptomatic participants and normal controls, differences were observed in three anterior and four posterior areas. Comparing symptomatic and asymptomatic carriers differences were observed in two anterior, one mesial, and seven posterior (APD, API, AOD, CFBD, CPBD, CPBI, CMD, SFD, SPD and SOD) corresponding to bilateral frontal areas, bilateral parietal and right occipital. According to our results, functional impairments begin in areas FDB and OL. In symptomatic stages, most abnormalities are observed in posterior areas. It is concluded that there is a specific pattern of abnormalities in asymptomatic familial Alzheimer's disease carriers. This abnormal pattern could be used as a pre-clinical sign of dementia in familial Alzheimer's disease.

**Key words:** familial Alzheimer disease, E28A mutation, presenilin 1, brain SPECT.

### Agradecimientos

Este trabajo fue realizado gracias a financiación de la Universidad de Antioquia y Colciencias a los proyectos 1115-04-04095" y 115-04-409-98.

### Referencias

1. **Katzman R.** Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986; **314**: 964-973.
2. **Berg L, McKeel DW Jr, Miller JP, et al.** Neuropathological indexes of Alzheimer's Disease in demented and nondemented persons aged 80 years and older. *Arch Neurol* 1993;**50**:349 -358.
3. **Nalbantoglu J, Lacoste-Royal G, Gauvreau D.** Genetic Factors in Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc* 1990;**38**:564-568.
4. **Cummings BJ, Eike SJ, Shankle R.** Beta-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1996;**17**:6,921 -33.
5. **Hendriks L, Van Duijn CM, CRAS P, et al.** Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the  $\beta$ -amyloid precursor protein gene. *Nat Genet* 1992;**1**:218 -221.
6. **Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al.** Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's Disease. *Nature* 1991;**349**:704-706.
7. **Murrell JM, Farlow B, Ghetti MD, Benson DF.** A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's Disease. *Science* 1991;**254**:97-99.
8. **Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al.** Cloning of a novel gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's Disease. *Nature* 1995;**375**:754 -760.
9. **Alzheimer's disease collaborative group.** The structure of the presenilin 1 (s182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics* 1995;**Vol 11**:219 - 222.
10. **Lendon CA, Martínez A, Berhens MI, et al.** The E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of disease onset is not determined by Apo E alleles. *Human Mutation* 1997; **10**:186-195.
11. **Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al.** Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's Disease locus. *Science* 1995;**269**:973-977.
12. **Bird TD, Levy-Lahad E, Poorkaj P, et al.** Wide range in age of onset for chromosome 1-related familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996;**40**:6, 932-6.
13. **Lopera F.** Enfermedad de Alzheimer. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 1999;**1**:5 -16.
14. **Cornejo W, Lopera F, Uribe C, et al.** Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Med Colomb* 1987; **12**: 55-61.
15. **Lopera F, Arcos M, Madrigal L, et al.** Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurol Colomb* 1994; **2**:173-187.
16. **Lemere C, Lopera F, Kosik K, et al.** The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased Ab42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Medicine* 1996; **2**:1146 - 1150.

17. **Lopera F, Ardila A, Martínez A, et al.** Clinical features of early-onset Alzheimer's Disease in a large kindred with an E280A presenilin 1 mutation. *JAMA* 1997; **277**:793 - 799.
18. **Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR.** The diagnosis of dementia with single photon emission tomography. *Arch Neurol* 1987;**44**:1215-1220.
19. **Sabbagh MN, Lynn P, Jhingran S, Massman P, Villanueva-Meyer J, Doody RS.** Correlations between SPECT regional cerebral blood flow and psychometric testing in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of Pneuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1997;**9**:68-74.
20. **Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A.** The Scintigraphic Appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine* 1992;**33**:181-185.
21. **Morris JC, Heyman T, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum G, et al.** The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(CERAD). Part I. Clinical and Neuropsychological assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;**39**:1159-1165.
22. **Johnson K, Lopera F, Jones K.** "Presenilin-1-Associated Abnormalities in Regional Cerebral Perfusion". 6th International Conference on Alzheimer Disease and Related Disorders. Neurobiology of aging Amsterdam- Holanda 1998,19,4S, S83 No. 340.