

## Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού του ιπποκάμπου επί νόσου του Alzheimer

Αλκισίς Σταυροπούλου-Δελή, Σοφία Αναγνωστοπούλου  
Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

### Περίληψη

Η νόσος του Alzheimer (AD) αποτελεί το 60% όλων των περιστατικών άνοιας, ενώ δεν υπάρχει κάποια καθορισμένη δοκιμασία για τη διάγνωση της. Πρόσφατα γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης φαρμάκων που θα αλλάζουν την πορεία της νόσου, με άμεση συνέπεια την ανάγκη ανίχνευσής της σε πρώιμο στάδιο, με στόχο την αποτελεσματική αντιμετώπιση. Εξελιξίσεις στον τομέα της νευροαπεικόνισης υπόσχονται την αύξηση της ακρίβειας της διάγνωσης μέσω της ανίχνευσης ειδικών αλληλαγών σε περιοχές του εγκεφάλου. Ο ιπποκάμπος είναι μια από τις κύριες δομές που μελετούνται, λόγω των συσχετίσεών του με τη λειτουργία της μνήμης.

Οι πρώτες μελέτες ολικής MRI ογκομέτρησης του ιπποκάμπου σε ασθενείς με AD έδειξαν ατροφία του ιπποκάμπου, η οποία καθ' εαυτή φαίνεται να μην αποτελεί ειδικό εύρημα της νόσου του Alzheimer, καθώς απαντάται σε άνοιες με συμμετοχή του κροταφικού λοβού. Ειδικά γνωρίσματα της AD, όσον αφορά σε μορφομετρικά γνωρίσματα του ιπποκάμπου αφορούν σε διαφορές στην εντόπιση της ατροφίας στην πλάγια περιοχή, τα υποπεδίων του ιπποκάμπου και το νευροίλημα της κορυφής. Μειωμένος όγκος του ιπποκάμπου σχετίζεται επίσης ισχυρά με μείωση στην ένταση της λευκής και της φαιάς ουσίας στις συνδέσεις του ιπποκάμπου. Νέες πιο εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης όπως η 1H-MRS, η οποία προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για το νευροχημικό προφίλ του ιπποκάμπου επί νόσου του Alzheimer, και η fMRI, που παρέχει μοναδικές πληροφορίες για την κατάσταση της λειτουργίας του, αποτελούν πολλά υποσχόμενες μεθόδους για την πρώιμη ανίχνευση της AD. Τέλος, η DWI και η DTI, τεχνικές απεικόνισης της υδατικής διάχυσης και της ανισοτροπίας, υπόσχονται πρώιμη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της νόσου.

**Λέξεις-κλειδιά:** ιπποκάμπος, Alzheimer, MRI, ογκομετρία, πρώιμη διάγνωση

## Magnetic Resonance imaging of the hippocampus in Alzheimer's disease

Alcestis Stavropoulou-Deli, Sofia Anagnostopoulou

Laboratory of Descriptive Anatomy, Department of Descriptive-Functional Studies, Medical School, University of Athens

### Abstract

A 60% of all dementia cases suffer from Alzheimer's disease, while there is no definite diagnostic test for the disorder. The current effort for the development of drugs that will change the illness course intensifies the urgency for an early diagnosis that will render the effective treatment of the disease possible. Neuroimaging techniques aim at the accurate detection of specific changes related to Alzheimer's, at certain brain regions. Due to its crucial role in memory, the hippocampus is one of the primary regions of interest.

The first MRIs used for total hippocampal volumetry on AD patients revealed atrophy of the hippocampus. This finding however is not specific for AD, as it can also be caused by other types of dementia involving the temporal lobe. Specific morphometric findings include focal atrophy of the lateral hippocampus, the hippocampal fields and the apical neuropil. A decrease in hippocampal volume is also strongly correlated with a reduction in gray to white matter tissue contrast in areas of hippocampal efferent connection.

Recent studies are exploring the diagnostic potential of new MR imaging modalities. 1H-MRS, which allows a direct in vivo assessment of the **neurochemical profile of the hippocampus, has been proved to be useful for an early diagnosis**. In addition, fMRI, by providing unique information about real-time hippocampal activation, may become an adjunct to clinical evaluation in the near future. Finally, DWI and DTI, MR modalities focused on molecular diffusion and anisotropy, can provide an early diagnosis as well as differential diagnosis of AD.

**Keywords:** hippocampus, Alzheimer's disease, MRI, volumetry, early diagnosis

## 1. Εισαγωγή Ιπποκάμπος και μνήμη

Ο ιπποκάμπος είναι ένα επίμκες έπαρμα φαιάς ουσίας, το οποίο προβάλλει στο έδαφος του κροταφικού κέρατος της πλάγιας κοιλίας. Τοποθετείται στους νευρωνικούς σχηματισμούς του μέσου κροταφικού λοβού. Έχει το σχήμα κοίλιου κυλίνδρου, με πρόσθιο αποπλητυσμένο άκρο: τον πόδα του ιπποκάμπου.

Απαγωγές οδοί του ιπποκάμπου περιλαμβάνουν την καλύπτρα, τους διαφραγματικούς πυρήνες, και το πρόσθιο τμήμα του υποθαλάμου. Οδοί που ξεκινούν από τον ιπποκάμπο κατευθύνονται σε φλοιώδεις περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ενώ κάποιες πληροφορίες οδεύουν προς τους θαλαμικούς πυρήνες. Οι προσαγωγές οδοί περιλαμβάνουν την υπερμεσολόβια έλικα, την οδοντωτή και την ιπποκάμπεια έλικα.

Εντός του ιπποκάμπου, η πληροφορία αρχικά προβάλλεται στην οδοντωτή έλικα. Μετά περνά μέσα από μια σειρά στιβάδων που αποτελούνται από πυκνά διατεταγμένα κύτταρα, το πεδίο CA3 και το πεδίο CA1 (συνολικά ο ιπποκάμπος περιέχει τέσσερα τέτοια πεδία, CA1 έως CA4). Κατόπιν αφού περάσει από το υπόθεμα του ιπποκάμπου, κατευθύνεται έξω από τον ιπποκάμπο στο γειτονικό ενδορινικό φλοιό. Κάθε μια από αυτές τις επιμέρους δομές περιέχει περίπλοκα εσωτερικά κυκλώματα και εκτεταμένες επιμήκεις συνδέσεις<sup>1</sup>.

Ψυχολόγοι και νευροεπιστήμονες συμφωνούν ότι ο ιπποκάμπος διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην επεισοδιακή μνήμη<sup>2,3</sup>. Μέρος αυτού του ρόλου είναι η ανίχνευση νέων γεγονότων, τόπων και ερεθισμάτων<sup>4</sup>. Ο ιπποκάμπος θεωρείται μέρος ενός ευρύτερου μνημονικού συστήματος, το οποίο εδράζεται στο μέσο κροταφικό λοβό και είναι υπεύθυνο για την δηλωτική μνήμη, δηλαδή για αναμνήσεις που μπορούν να περιγραφούν λεκτικά σε εκτεταμένο βαθμό<sup>5</sup>.

Μελέτες συμπεριφοράς έδειξαν ότι καταστροφή του ιπποκάμπου οδηγεί σε αδυναμία πραγματοποίησης ελεύθερων (arbitrary) συνειρμών<sup>6,7,8,9,10</sup>. Επιπρόσθετα, μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η ακεραιότητα του ιπποκάμπου είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση συνειρμών μεταξύ ατόμων και κατοικιών<sup>11</sup>, μεταξύ λέξεων<sup>12,13</sup>, μεταξύ αντικειμένων και συναφών εκφράσεων<sup>14</sup>, ατόμων και ονομάτων<sup>15</sup>.

Η σοβαρή βλάβη του ιπποκάμπου προκαλεί σημαντική δυσχέρεια σχηματισμού νέων αναμνήσεων (εμπροσθόδρομη αμνησία - anterograde amnesia), ενώ συχνά επηρεάζει αναμνήσεις πριν την βλάβη (οπισθόδρομη αμνησία - retrograde amnesia). Αυτό το γεγονός οδήγησε στην θεωρία ότι στην παγίωση των αναμνήσεων συμμετέχει η μεταφορά τους από τον ιπποκάμπο σε άλλες εγκεφαλικές δομές<sup>3</sup>. Χωρίς έναν πλήρως λειτουργικό ιπποκάμπο, οι άνθρωποι μπορεί να μην θυμούνται πού πήγαν ή πως θα πάνε κάπου, ενώ ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα της αμνησίας είναι ότι οι ασθενείς χάνονται συχνότατα<sup>16</sup>.

Λόγω των συσχετίσεων του ιπποκάμπου με τη λειτουργία της μνήμης, η οποία διαταράσσεται πρωτίστως επί της νόσου του Alzheimer, η περιοχή αυτή είναι μια από τις κύριες που μελετούνται σε σχέση με τις αλληλώσεις λόγω της νόσου.

## Νόσος του Alzheimer και νευροαπεικόνιση

Η νόσος του Alzheimer αποτελεί το 60% όλων των περιστατικών άνοιας<sup>17</sup>, ενώ αποτελεί όλο και πιο επείγον πρόβλημα λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Πρόσφατα γίνεται μια προσπάθεια ανάπτυξης φαρμάκων που θα αλλιάζουν την πορεία της νόσου, με άμεση συνέπεια την ανάγκη ανίχνευσης της νόσου σε πρώιμο στάδιο, με στόχο την αποτελεσματική αντιμετώπισή της<sup>18,19,20</sup>.

Δεν υπάρχει κάποια καθορισμένη δοκιμασία για τη διάγνωση της AD. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με απόλυτη βεβαιότητα μόνο post mortem, μέσω παθολογοανατομικής ανίχνευσης των πλάκων και των νευροϊνδιακών κόμβων που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Παρ' όλα αυτά, η ακρίβεια της διάγνωσης είναι σχετικά υψηλή (αγγίζει το 90%) με τις ισχύουσες εξετάσεις.

Εκτός από τη φυσική και νευρολογική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο και τη νευροψυχιατρική αξιολόγηση, ένα ανερχόμενο διαγνωστικό εργαλείο είναι οι νευροαπεικονιστικές τεχνικές. Η αξονική (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) καθώς και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) χρησιμοποιούνται σήμερα κυρίως στη διαφορική διάγνωση της νόσου από άλλες αιτίες απώλειας μνήμης, όπως π.χ. η νεοπλάσια, οι μετατραυματικές βλάβες και τα εγκεφαλικά επεισόδια.

Παρ' όλα αυτά, εξελίξεις στον τομέα της νευροαπεικόνισης που τώρα χρησιμοποιούνται πειραματικά ή βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών, υπόσχονται την αύξηση της ακρίβειας της διάγνωσης μέσω της ανίχνευσης ειδικών αλλαγών που προκαλεί η AD στην εγκεφαλική ουσία. Μελλοντικές χρήσεις του MRI περιλαμβάνουν τη μέτρηση της ατροφίας του εγκεφαλικού παρεγχύματος, σε περιοχές που εμπλέκονται στη νόσο. Επίσης, νέες εφαρμογές της PET περιλαμβάνουν την ανίχνευση πλάκων αμυλοειδούς, οι οποίες τυπικά συσσωρεύονται επί της AD.

## 2. MR απεικόνιση του ιπποκάμπου επί AD

### Όλική MRI ογκομέτρηση του ιπποκάμπου

Οι πρώτες μελέτες MRI σε ασθενείς με AD έδειξαν ότι ο ιπποκάμπος είχε μέγεθος μικρότερο από το φυσιολογικό (της τάξης του -50%), όπως διαπιστώθηκε από την έλλειψη επικάλυψης μεταξύ των αποτελεσμάτων των μετρήσεων μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών<sup>21,22</sup>. Το 85% των όγκων του ιπποκάμπου των ασθενών σε μία έρευνα ήταν μικρότερο

από αυτό των μαρτύρων<sup>23</sup>, ενώ βρέθηκαν ακόμη μεγαλύτερα ποσοστά διαφοράς μεγέθους<sup>24</sup>.

Παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου T2 σε ασθενείς με AD, καθώς και ότι το γεγονός αυτό συσχετίζεται με την κλινική σοβαρότητα της ασθένειας<sup>25</sup>. Στα απεικονιστικά δηλαδή ευρήματα των ασθενών, παρατηρήθηκε υψηλότερο σήμα στην T2 σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι μετρήσεις έγιναν με απεικόνιση χαμηλού πεδίου (0,04T). Παρόμοια ευρήματα συσχετίζονται με επιληψία του κροταφικού λοβού (TLE) στην οποία η μέτρηση του T2 έχει δείξει ότι είναι μια σχετικά ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης μια επιληπτικής εστίας στον ιπποκάμπο<sup>26</sup>.

Αντίθετα όταν οι μετρήσεις γίνονται σε υψηλό πεδίο (7T) in vitro, η T2 συνιστώσα δεν υποδεικνύει την ύπαρξη ή τη βαρύτητα της AD<sup>27</sup>.

Στεφ. T1 εικόνα MRI.: Ατροφία ιπποκάμπων. Ενδεικτικό Voxel φασματοσκοπίας.

Η ατροφία του ιπποκάμπου φαίνεται να μην αποτελεί ειδικό εύρημα της νόσου του Alzheimer, καθώς απαντάται σε άνοιες με συμμετοχή του κροταφικού λοβού. Η έλλειψη ατροφίας του ιπποκάμπου είναι, παρόλα αυτά, ένδειξη υψηλής ακρίβειας για τον αποκλεισμό της AD, και ίσως και άλλων ειδών άνοιας.

Είναι σημαντικό λοιπόν να τονιστούν τυχόν ειδικά γνωρίσματα της AD, όσον αφορά σε μορφομετρικά γνωρίσματα του ιπποκάμπου (μέγεθος, όγκος, εστιακή ή μη εντόπιση των αλλοιώσεων, κλπ).

Φαίνεται πως υπάρχουν διαφορές στην εντόπιση της ατροφίας του ιπποκάμπου μεταξύ των ασθενών με AD και των ασθενών με άνοια αγγειακής αιτιολογίας (VaD), παρά το ότι οι όγκοι του ιπποκάμπου δεν φάνηκε να διαφέρουν μεταξύ των δυο παθήσεων σε στατιστικά σημαντικό βαθμό<sup>28</sup>. Το σχήμα του ιπποκάμπου διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στον αριστερό αηλιά όχι στον δεξιό ιπποκάμπο. Η περιοχή που διέφερε σταθερά μεταξύ ασθενών με AD και VaD ήταν η πηλίγια περιοχή του αριστερού ιπποκάμπου. Η ερμηνεία των ερευνητών όσον αφορά στη λειτουργία αυτής της περιοχής ήταν ότι διασταυρώνεται με την CA1 υποπεριοχή σε σημαντικό βαθμό, ενώ επίσης περιλαμβάνει την οδοντωτή έλικα και το υπόθεμα.

### MRI ογκομέτρηση των υποπεδίων του ιπποκάμπου

Ενδείξεις από ζωικά μοντέλα και παθολογοανατομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι διαφορετικές παθολογικές διεργασίες επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τα υποπεδία του ιπποκάμπου. Παρ' όλη τη χρησιμότητα της ξεχωριστής εξέτασής τους, η πραγματοποίηση μετρήσεων με τη χρήση MRI in vivo απαιτεί να μπορούν να απεικονιστούν, ως ανατομικά σημεία αναφοράς, οι λεπτομέρειες του ιπποκάμπτου σχηματισμού, έτσι ώστε να βοηθηθεί ο προσδιορισμός της θέσης των υποπεδίων. Σε έναν τομογράφο κλινικής χρήσης, των 1.5 Tesla, η ευαισθησία του σήματος εί-



Στεφ. T1 εικόνα MRI.: Ατροφία ιπποκάμπων. Ενδεικτικό Voxel φασματοσκοπίας.

ναι συνήθως πολύ χαμηλή για να αποκτηθεί επαρκής ανάλυση, ώστε να αναγνωριστούν οι διάφορες υποπεριοχές χωρίς την εφαρμογή περίπλοκων και χρονοβόρων απεικονιστικών πρωτοκόλλων.

Εξελίξεις στην τεχνολογία MRI υψηλού πεδίου (3-4 Tesla) είχαν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αντίθεσης μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας, καθιστώντας επιφύλαξη τη λήψη εξαιρετικών ανατομικών εικόνων σε επίπεδο ανάλυσης μικρότερο του 1 mm και σε διάστημα λίγων λεπτών<sup>29,30</sup>.

Έτσι, εικόνες μαγνητικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης στα 4 Tesla απεικονίζουν λεπτομέρειες της εσωτερικής δομής του ιπποκάμπου και επιτρέπουν την in vivo ογκομέτρηση των διαφορετικών υποπεδίων.

Τα πρότυπα της ατροφίας των υποπεδίων στην AD και την ήπια γνωσιακή δυσλειτουργία (MCI) φαίνεται πως είναι συνεπή με τα πρότυπα απώλειας νευρωνικών κυττάρων και μειωμένης συναπτικής πυκνότητας που περιγράφονται ιστοπαθολογικά<sup>31</sup>.

Σε σύγκριση με τους υγιείς, οι πάσχοντες από νόσο του Alzheimer παρουσίαζαν μικρότερους όγκους του ενδορινικού φλοιού (ERC), του υποθέματος, της περιοχής CA1, της ζώνης μετάβασης από την CA1 στη CA2 (CA1-2), καθώς και του ολικού όγκου του ιπποκάμπου. Οι πάσχοντες από MCI εμφάνιζαν μικρότερους όγκους της ζώνης μετάβασης από την CA1 στη CA2 (CA1-2), σε σχέση με τους υγιείς. Διαχωριστικές και δυναμικές αναλύσεις έδειξαν ότι ο όγκος της CA1-2 υπερτερούσε του ολικού όγκου του ιπποκάμπου ως μέσο διάκρισης μεταξύ υγιών και πασχόντων από MCI.

Τα προκαταρκτικά αυτά ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ογκομέτρηση των υποπεδίων του ιπποκάμπου πιθανά αποτελεί καλύτερο μέτρο διάγνωσης πρώιμης AD και ανίχνευσης άλλων συνεπειών της νόσου από την μέτρηση όλου του ιπποκάμπου.

### Απεικόνιση της ατροφίας του νευροπλήγματος

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης<sup>32</sup>, η ατροφία στο νευροπλήγμα της κορυφής του ιπποκάμπου (περιοχή CA1) είναι προφανής σε ασθενείς που πάσχουν από ήπια AD. Προσφέροντας ανώτερης ποιότητας χωρική ανάλυση, η MRI υπέρ-υψηλού πεδίου (στα 7 Tesla: 7-T MRI) επιτρέπει in vivo ανάλυση ενός πολύ εστιακού, πρώιμου σημείου ανάπτυξης των παθολογοανατομικών αλληλώσεων της AD.

Πραγματοποιήθηκε 7-T MRI σε πάσχοντες από ήπια νόσο του Alzheimer, και σε φυσιολογικούς συμμετέχοντες, εξομοιωμένους με τους πάσχοντες ως προς την ηλικία. Με τη χρήση μιας ακολουθίας τύπου GRE (T2\*-weighted gradient-recalled echo sequence), αποκτήθηκαν εγκάρσιες τομές του ιπποκάμπου με διακριτικό όριο τα 195 μm.

Σε εικόνες που αποκαλύπτουν ανατομικά ορόσημα των υποπεδίων και στρωμάτων του ιπποκάμπου, οι ερευνητές παρατήρησαν λήπτυνση του νευροπλήγματος της κορυφής του ιπποκάμπου (περιοχή CA1) σε άτομα με ήπια AD, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορές στο πάχος του κυτταρικού στρώματος της CA1 περιοχής, ή ολόκληρου του υποπεδίου CA1. Ο όγκος του ιπποκάμπου, όταν μετρηθεί με συμβατική MRI με T1 ακολουθίες (T1-weighted), σε τομογράφο των 3 Tesla, επίσης δεν διαφοροποιεί τους ασθενείς με ήπια AD από την ομάδα ελέγχου.

### Απεικονιστικές αλλαγές στις συνδέσεις του ιπποκάμπου

Παρ' ότι τα χαρακτηριστικά του εγκεφαλικού παρεγχύματος στην AD έχουν μελετηθεί με MRI, ελάχιστα εστίασαν στην αλληγή συγκεκριμένων απεικονιστικών ιδιοτήτων των ιστών, πέραν της ογκομετρίας, και στην κλινική σημασία που μπορεί να έχει κάτι τέτοιο. Έρευνες που το έκαναν πρότειναν το συνδυασμό των αποτελεσμάτων με την ατροφία του φλοιού επί AD<sup>33</sup>. Νέα δεδομένα συσχέτισαν τα ευρήματα με περιοχές συνδέσεων του ιπποκάμπου, και ανέδειξαν τη στενή σχέση τους με τη μείωση του όγκου του.

Σε μια πρόσφατη μελέτη<sup>34</sup> **εξετάστηκαν μεταβολές στην λευκή και τη φαιά ουσία σε ασθενείς με AD, και κατά πόσον η εντόπισή τους σχετίζεται με ατροφία του ιπποκάμπου. Οι πάσχοντες από AD και η ομάδα ελέγχου των υγιών εξετάστηκαν με T1-MRI, και εξετάστηκε ο λόγος αντίθεσης φαιάς και λευκής ουσίας [gray/white ratio (GWR)] στον μέσο και πλάγιο κροταφικό φλοιό, καθώς και στην ηλικία του προσαγωγίου, την παραιπποκάμπειο ηλικία, το σφηνοειδές λόβιο και τον μέσο προμετωπιαίο φλοιό.**

Ο όγκος του ιπποκάμπου σχετιζόταν ισχυρά με το GWR σε πάσχοντες από AD και σε υγιείς. Παρατηρήθηκε μείωση του σήματος της φαιάς ουσίας, η οποία

σε ασθενείς με AD εντοπιζόταν σαφώς στο προσαγωγίο και την παραιπποκάμπειο ηλικία σε σχέση με τους υγιείς. Η μείωση στο σήμα της λευκής ουσίας ήταν ακόμα πιο έντονη, οδηγώντας σε αύξηση του GWR στο προσαγωγίο, τον κροταφικό και τον προμετωπιαίο φλοιό πάλι σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης, το αυξημένο GWR στις παραπάνω περιοχές σχετιζόταν με αυξημένη βαρύτητα της νόσου.

Τα αποτελέσματα αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά σε βαθμό μεγαλύτερο από αυτόν που θα αναμενόταν λόγω της εκφύλισης των δομών στα ευρύτερα πλαίσια της νόσου, ενώ οι αλλαγές παρατηρήθηκαν σε άτομα με πρώιμη AD. Αυτό ενισχύει τη σημασία των ευρημάτων ως μελλοντικοί ευαίσθητοι δείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πρώιμη διάγνωση της νόσου.

### Νέες τεχνικές μαγνητικής απεικόνισης στην άνοια λόγω νόσου του Alzheimer

Εκτός από την καθιερωμένη μαγνητική τομογραφία (MRI) του ιπποκάμπου ασθενών με AD, νέες πιο εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης του εγκεφάλου αποτελούν πολύ ελκυστικά πιθανά εργαλεία διάγνωσης της νόσου.

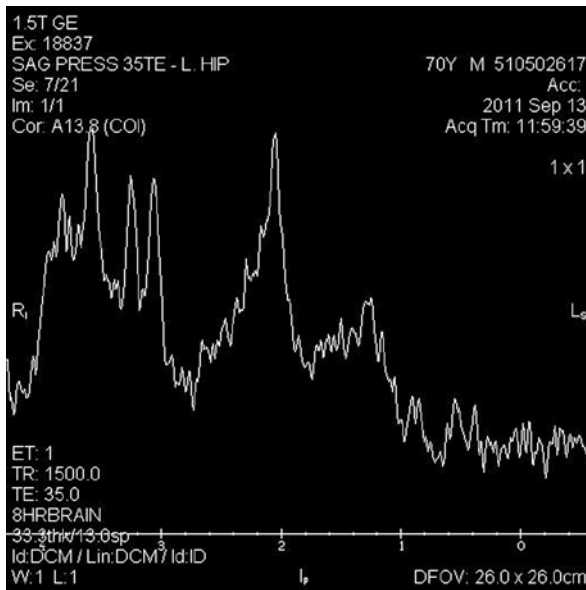
### Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (1H-MRS)

Οι μεταβολίτες του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις παθολογικές διεργασίες που διενεργούνται κατά τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος του Alzheimer.

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού <sup>1</sup>H-MRS (MR proton spectroscopy) - μια τεχνική φασματομετρίας μαζών με τη χρήση πρωτονίων - προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για το νευροχημικό προφίλ διαφορετικών νευροεκφυλιστικών νοσημάτων<sup>35,36</sup> από καθορισμένους όγκους εγκεφαλικής ουσίας in vivo. Οι μεταβολίτες που μετρώνται αντιπροσωπεύουν διαφορετικές παραμέτρους των παθολογικών διεργασιών της νόσου του Alzheimer<sup>36</sup>.

Παραδείγματα μετρήσιμων μεταβολιτών είναι το N-ακετύλιο ασπαρτικό (NAA), δείκτης της νευρωνικής πυκνότητας και/ή λειτουργίας, η μυοϊνοσιτόλη (mi), δείκτης της αστρογλοίωσης και/ή του ωσμωτικού stress, και η χολίνη (Cho), δείκτης της ανακύκλωσης των κυτταρικών μεμβρανών και της αποικοδόμησής τους<sup>37</sup>. Επίσης μελετώνται τα επίπεδα κρεατίνης, τα οποία όντας σταθερά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως σημείο αναφοράς για τις κορυφές που παρουσιάζουν οι άλλοι μεταβολίτες του μελετώμενου φάσματος<sup>38</sup>.

Μια νέα μελέτη εστίασε στη διάγνωση διάφορων τύπων άνοιας, συμπεριλαμβανομένης και της άνοιας επί νόσου του Alzheimer, χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού <sup>1</sup>H-MRS<sup>39</sup>.



MRS: Χαρακτηριστική μείωση NAA σε φάσμα αριστερού ιπποκάμπου.

Χρησιμοποιήθηκε φασματογραφία μονήρους ογκοστοιχείου (voxel - δηλαδή ένα μικρό νοπό κυβοειδές - SVS). Οι περιοχές ογκομετρικού ενδιαφέροντος (VOI), ήταν ο μετωπιαίος λοβός, η παρακοιλιακή και η πλευρική ινιακή περιοχή και ο ιπποκάμπος. Οι λόγιοι σχετικών συγκεντρώσεων (RCR) υπολογίστηκαν για επιλεγμένους μεταβολίτες (NAA, Cho, ml, Cr), με τη συγκέντρωση του Cr να αποτελεί την εσωτερική σταθερά. Η κάθε ομάδα αναλύθηκε λεπτομερώς αφού συγκρίθηκε με την ομάδα ελέγχου.

Τα φάσματα που προέκυψαν από τη χρήση  $^1\text{H}$ -MRS στους ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer αποκαλύπτουν χαρακτηριστικές αλλαγές: αύξηση του λόγου ml/Cr RCR και μείωση των λόγων NAA/Cr και NAA/ml RCRs, μεταβολές στατιστικά σημαντικές σε όλες σχεδόν τις περιοχές ενδιαφέροντος. Υπάρχει μια ξεκάθαρη αλλαγή στο φασματομετρικό προφίλ: η χαμηλότερη NAA κορυφή και η αυξημένη ml. Στους λόγους σχετικών συγκεντρώσεων των ασθενών με άνοια αγγειακής αιτιολογίας δεν βρέθηκαν χαρακτηριστικές αλλαγές στην ποιοτική ή την ποσοτική ανάλυση του φάσματος.

### MRS: Χαρακτηριστική μείωση NAA σε φάσμα αριστερού ιπποκάμπου.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει ότι, με βάση τα δεδομένα της ανάλυσης των λόγων σχετικών συγκεντρώσεων (RCR) για επιλεγμένους μεταβολίτες (NAA, Cho, Cr, ml) καθώς και τα φάσματα, μπορούμε να διαγνώσουμε την άνοια τύπου Alzheimer.

Σε μια νέα έρευνα<sup>40</sup>, διερευνήθηκε το κατά πόσον η διάκριση μεταξύ πασχόντων από AD και υγιών ηλικιωμένων μπορεί να βελτιωθεί με την επιπρόσθετη

MRS, παράλληλα με την ήδη εφαρμοζόμενη απεικόνιση MRI.

Παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη των μετρήσεων της MRS σε αυτές της MRI υπερδιπλασίασε το λόγο πιθανοφάνειας θετικής δοκιμασίας (likelihood ratio) από 7 σε 17. Ο συνδυασμός των μετρήσεων της MRI και της MRS είχε ως αποτέλεσμα ευαισθησία 97% και ειδικότητα 94%, τιμές σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές που αποκτούμε με τη χρήση μόνο MRI ή μόνο MRS (ευαισθησία: 93%, 76%, και ειδικότητα: 86%, 83% αντίστοιχα).

### Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI)

Η fMRI βασίζεται στην αυξημένη οξυαιμοσφαιρίνη και τη μειωμένη δεοξυαιμοσφαιρίνη που παρατηρείται σε ενεργές νευρωνικές περιοχές, λόγω της αύξησης της αιμάτωσης. Ειδικότερα μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης, λιγότερο σήμα χάνεται στην  $T2^*$ , και έτσι προκύπτει φωτεινότερη εικόνα στις ενεργές περιοχές του εγκεφάλου (αντίθεση BOLD). Η απεικόνιση του ιπποκάμπου με fMRI είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την πρόληψη ανίχνευση της AD, προσφέροντας μοναδικές πληροφορίες για την κατάσταση της λειτουργίας του.

Όσον αφορά στα πρώιμα στάδια της AD, δηλαδή σε ασθενείς που ακόμα εμφανίζουν διαταραχές ανάλογες με την MCI, οι μελέτες fMRI χωρίζονται σε δυο κατηγορίες. Μια ομάδα μελετητών<sup>41,42,43,44</sup> αναφέρουν μικρότερη δραστηριότητα του ιπποκάμπου σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου. Αυτά τα ευρήματα όμως αντικρούει μια άλλη ομάδα<sup>45,46,47,48,49</sup>, η οποία υποστηρίζει ότι στα αρχικά στάδια της AD η δραστηριότητα του ιπποκάμπου αυξάνεται.

Ειδικότερα, παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα του δεξιού ιπποκάμπου σε συνδυασμό με μικρότερη φλοιική δραστηριότητα. Αυτό ίσως να εξηγείται από μια προσπάθεια αναπλήρωσης της λειτουργίας του ιπποκάμπου μέσω υπερδραστηριότητας των υπάρχουσών συνδέσεων με το μέσο κροταφικό λοβό στα αρχικά στάδια της νόσου όταν δεν υπάρχει ιδιαίτερα εκσεσημασμένη ατροφία του ιπποκάμπου και έκπτωση της νοτικής δραστηριότητας<sup>50</sup>. Κατά την πορεία της νόσου η ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν επιτρέπει τη συνέχιση αυτού του μηχανισμού. Αυτή η υπερδραστηριότητα κατά την πρόληψη AD θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επικείμενης ανεπάρκειας του ιπποκάμπου και μετάπτωσης από την MCI στην AD<sup>51</sup>.

Μια νέα μελέτη<sup>52</sup> παρουσίασε αποτελέσματα που γεφυρώνουν αυτά των δυο ομάδων. Ο ιπποκάμπος και η παράϊπποκάμπεια έλικα καθορίστηκαν ως περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) σε πάσχοντες από MCI και σε εξομοιωμένους υγιείς. Εκτός από τη χρήση fMRI χρησιμοποιήθηκε κλασσικό T1-MRI έτσι ώστε να εκτιμηθεί η παρουσία ατροφίας των δομών. Έμφαση δόθη-

κε στην αλλαγή στο σήμα BOLD σε T2\*-ακολουθίες των ROI, κατά την δοκιμασία PAL (Paired Associates Learning), που χρησιμοποιείται στο Πανεπιστήμιο του Cambridge για την πρώιμη ανίχνευση της AD.

Το αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης ήταν ότι οι πάσχοντες από MCI εμφανίζουν αμφοτερόπλευρη τόσο υπέρ-, όσο και υπό-δραστικότητα του ιπποκάμπου κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας. Ειδικότερα, σε υποκατηγορίες δοκιμασιών που χαρακτηρίζονταν ως μειωμένου φόρτου για τα μνήμη, οι πάσχοντες από MCI εμφάνιζαν υπερδραστικότητα στις ROI στο fMRI σε σύγκριση με τους υγιείς. Αντιθέτως, όπου απαιτείτο μεγαλύτερη μνημονική ικανότητα, ο ιπποκάμπος των πασχόντων από MCI υπολειποδούσε. Παράλληλα, στην ομάδα αυτή ανιχνεύθηκαν αλλοιώσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος με MRI.

Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να υποστηρίζουν τη θεωρία που θέλει μια αρχική αντιρροπιστική υπερδιέγερση του ιπποκάμπου επί πρώιμης AD (η οποία σήμερα δεν μπορεί να διαχωριστεί από την MCI) να προηγείται της τελικής υποτυπώδους λειτουργίας του σε μεταγενέστερα στάδια, ενώ υποδεικνύουν τη δυνατότητα ακόμα πιο πρώιμης διάγνωσης της νόσου.

### Μαγνητική απεικόνιση της διάχυσης (DWI)

Η μαγνητική απεικόνιση της διάχυσης (DWI) βασίζεται στα χαρακτηριστικά της μοριακής διάχυσης των ιστών. Η απεικόνιση συνήθως αφορά στις κινήσεις Brown των μορίων του νερού, και καθίσταται εφικτή με την προσθήκη στις βαθμιδωτές μεταβολές (gradients) που χρησιμοποιούνται στη συμβατική MRI, ειδικών μεταβολών διάχυσης (diffusion gradients). Η διάχυση περιγράφεται από μια παράμετρο που ονομάζεται συντελεστής φαινομενικής διάχυσης (ADC).

Πρώιμες παρατηρήσεις έδειξαν πως σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, ο ADC του ιπποκάμπου αυξάνεται σε σύγκριση με την υγιή ομάδα ελέγχου<sup>53</sup>, **παρ' ό τι οι μετρήσεις της διάχυσης δεν συσχετίζονταν με το βαθμό βαρύτητας της άνοιας.**

**Πρόσφατες έρευνες<sup>54</sup> έδειξαν πως στην DWI, τα χαρακτηριστικά του ιπποκάμπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της μετάπτωσης ενός ασθενούς με MCI σε AD.** Οι πιο ατροφικοί ιπποκάμποι συνδέονταν με υψηλότερες τιμές του ADC στη συγκεκριμένη περιοχή, ενώ τόσο ο υψηλός βαθμός ατροφίας (ο οποίος μετρήθηκε με T1 ακολουθίες GRE), όσο και οι υψηλές τιμές ADC σε ασθενείς με MCI σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε νόσο Alzheimer. Οι ερευνητές έκριναν πως ο ADC ιπποκάμπου μπορεί να προβλέψει τη μετάπτωση από τη μια νόσο στην άλλη εξίσου καλά ή και καλύτερα από τη μέτρηση της ατροφίας του ιπποκάμπου, αφού η ογκομετρία του δεν φάνηκε να προσφέρει κάποια επιπρόσθετη προβλεπτική ικανότητα στον ADC.

**Πρόσφατα αναπτύχθηκε νέο λογισμικό, το οποίο προσπαθεί να εκμεταλλευθεί τις τιμές του ADC για την πρώιμη διάγνωση της AD και την εξέταση ασθενών με MCI, και το οποίο βασίζεται στον καθορισμό ανατομικών όγκων ενδιαφέροντος (AVOI)<sup>55</sup>.** Παρ' όλα αυτά, σε μελέτη σύγκρισης μεταξύ <sup>1</sup>H-MRS, ογκομετρίας με χρήση συμβατικής MRI και της DWI, **ως προς την ικανότητα διάκρισης μεταξύ πασχόντων από AD και MCI, καθώς και φυσιολογικών υπερηλικών, η DWI φάνηκε να υστερεί των άλλων δυο μεθόδων<sup>56</sup>.** Εντούτοις, τα δεδομένα έδειξαν πως ο συνδυασμός μεθόδων υπερέχει διαγνωστικά έναντι μιας μόνο εξέτασης.

### Μαγνητική απεικόνιση του τανυστή της διάχυσης (DTI)

Παρ' ό τι οι T2 ακολουθίες είναι ευαίσθητες στην καταστροφή της λευκής ουσίας, δεν προσφέρουν πληροφορίες για την ακεραιότητα της δομής της σε μικροσκοπικό επίπεδο. Μια νέα τεχνική, η DTI, που βασίζεται σε μετρήσεις των τυχαίων υδατικών κινήσεων στη λευκή ουσία, μπορεί να το καταφέρει. Η ποσοτικοποίηση αυτών των μετρήσεων είναι ένα ζεύγος παραμέτρων, η μέση διαχυτικότητα (MD) και η κλασματική ανισοτροπία (FA), οι οποίες καθορίζουν το ογκοστοιχείο (voxel) της DTI.

Η τεχνική αυτή είναι μια εξέλιξη των προϋπαρχουσών τεχνικών υδατικής διάχυσης, αλλά διαφέρει στο ότι συνυπολογίζει τη διαφορετική τρισδιάστατη κατανομή της ανισοτροπίας, με σημαντική επίδραση στην αντίθεση της εικόνας<sup>57</sup>.

Οι εκφυλιστικές διαδικασίες συνοδεύονται από μια προοδευτική απώλεια των φραγμών που συγκρατούν τη κίνηση των μορίων του νερού στα κυτταρικά διαμερίσματα, με συνέπεια την αύξηση της διάχυσης. Η DTI αποκαλύπτει την εκφύλιση της εγκεφαλικής ουσίας μέσω της παθολογικά αυξημένης MD<sup>58</sup>. Ο βαθμός του προσανατολισμού αυτής της κίνησης (ανισοτροπία) καταγράφεται ως FA, και αποτελεί δείκτη ακεραιότητας κυρίως της λευκής ουσίας, ο οποίος μπορεί να μειωθεί επί καταστροφής της. Παρ' όλα αυτά, σε περιοχές με πολύπλοκη δομή της λευκής ουσίας, τα ευρήματα της καταστροφής της μπορεί να είναι διαφορετικά από το πρότυπο μείωσης της FA και αύξησης της MD<sup>59</sup>.

Αύξηση της MD σε ασθενείς με νόσο Alzheimer έχει παρατηρηθεί στον ιπποκάμπο και την παραϊπποκάμπια περιοχή<sup>60,61,62</sup>. Επίσης, αύξηση παρατηρήθηκε και επί MCI<sup>60</sup>, αλλά όχι σε τόσο σημαντικό βαθμό.

Αρκετές μελέτες συμφωνούν στη μείωση της FA σε ασθενείς με AD στις περιοχές του ιπποκάμπου, του ενδορινικού φλοιού και της παραϊπποκάμπιας λευκής ουσίας<sup>60,63,64,65,66</sup>. Αυτά τα ευρήματα αποκτούν διαφοροδιαγνωστική σημασία παρουσία του στοιχείου πως επί MCI η μείωση αυτή δεν είναι τόσο εκσεμασμένη<sup>60</sup>.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί πως υπάρχει μια ομάδα μελετών που δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ πασχόντων από AD και υγιών μαρτύρων όσον αφορά στα ευρήματα της απεικόνισης της λευκής ουσίας με DTI<sup>67</sup>. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται σε μειωμένη στατιστική ισχύ λόγω μικρών δειγμάτων, ή σε διαφορές σε απεικονιστικές παραμέτρους όπως π.χ. το μέγεθος των ογκοστοιχείων, οι οποίες οδηγούν σε δυσταξινόμηση.

### 3. Επίλογος

Η συμμετοχή του ιπποκάμπου στην AD έχει αναγνωριστεί εδώ και δεκαετίες, και η ατροφία του επί της νόσου έχει καταγραφεί επιμελώς. Η μαγνητική απεικόνιση, με το μεγάλο πλεονέκτημα ότι δεν επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία, έχει ένα ρόλο διαρκώς αυξανόμενης σημασίας στη διάγνωση της νόσου.

Από τις αρχικές έρευνες που εξέταζαν το συνολικό όγκο του ιπποκάμπου, νεότερες μελέτες εστιάζουν σε πιο ειδικές για τη νόσο αλληλώσεις που εντοπίζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές υποπεριοχές του ιπποκάμπου και των συνδέσεών του. Στην προσπάθεια αύξησης της ακρίβειας της διάγνωσης συνεισφέρει και ο συνδυασμός τεχνικών, ο οποίος έχει αποδώσει ακρίβεια έως και 97%.

Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, ώστε οι πάσχοντες να επωφεληθούν το μέγιστο δυνατό από την αναπτυσσόμενη φαρμακοθεραπεία. Η ειδικότητα των πρώιμων απεικονιστικών ευρημάτων, σε συνδυασμό με νέες μεθόδους που επιτρέπουν την απεικόνιση του επιπέδου δραστηριότητας των δομών σε πραγματικό χρόνο, καθιστούν εφικτή την διάγνωση στο επίπεδο της πρώιμης ακόμα γνωσιακής δυσλειτουργίας, πριν η νόσος προσλάβει την καταστροφική της βαρύτητα.

Πολλές από αυτές τις διαγνωστικές δυνατότητες ακόμα βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο και ίσως το κόστος ακόμα είναι απαγορευτικό για την εφαρμογή στην κλινική πράξη. Όμως τα πλεονεκτήματα της μαγνητικής απεικόνισης του ιπποκάμπου είναι τέτοιας σημασίας, που καθιστούν την ευρείας κλίμακας, μελλοντική κλινική της εφαρμογή εξαιρετικά πιθανή κι ελκυστική.

### Βιβλιογραφία

1. Amaral D, Lavenex P: «Ch. 3, Hippocampal Neuroanatomy», in Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J: *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, 2006.
2. Eichenbaum H, Cohen NJ: *Memory, Amnesia, and the Hippocampal System*. MIT Press, 1993.
3. Squire LR, Schacter DL: *The Neuropsychology of Memory*. Guilford Press, 2002.
4. VanElzakker MB, Fevurly RD, Breindel T, Spencer RL: Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. *Learning & Memory* 2008; 15(12):899–908.
5. Squire LR: Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psych Rev* 1992; 99:195–231.
6. Kessels RP, De Haan EH, Kappelle LJ, Postma A: Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res Rev* 2001; 35:295–303.
7. Gilbert PE, Kesner RP: Memory for objects and their locations: the role of the hippocampus in retention of object-place associations. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 81:39–45.
8. Crane J, Milner B: What went where? Impaired object-location learning in patients with right hippocampal lesions. *Hippocampus* 2005; 15:216–231.
9. Rolls E, Xiang J, Franco L: Object, space, and object-space representations in the primate hippocampus. *J Neurophysiol* 2005; 94:833–844.
10. Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Brushfield AM, Murphy C: Differential effects of normal aging on memory for odor-place and object-place associations. *Exp Aging Res* 2008; 34:437–452.
11. Stark CE, Bayley PJ, Squire LR: Recognition memory for single items and for associations is similarly impaired following damage to the hippocampal region. *Learn Mem* 2002; 9:238–242.
12. Davachi L, Wagner AD: Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol* 2002; 88:982–990.
13. Meltzer JA, Constable RT: Activation of human hippocampal formation reflects success in both encoding and cued recall of paired associates. *Neuroimage* 2005; 24:384–397.
14. Goh JO, Siong SC, Park D, Gutchess A, Hebrank A, Chee MW: Cortical areas involved in object, background, and object-background processing revealed with functional magnetic resonance adaptation. *J Neurosci* 2004; 24:10223–10228.
15. Chua E, Schacter D, Rand-Giovannetti E, Sperling RA: Evidence for a specific role of the anterior hippocampal region in successful associative encoding. *Hippocampus* 2007; 17:1071–1080.
16. Chiu YC, Algase D, Whall A, Liang J, Liu H-C, Lin K-N, Wang P-N: Getting lost: directed attention and executive functions in early Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17:174–80.
17. Beddington J, Cooper CL, Field J, Goswami U, Huppert FA, Jenkins R, et al: The mental wealth of nations. *Nature* 2008; 455:1057–1060.
18. Geerts H: Drug evaluation: (R)-flurbiprofen— an enantiomer of flurbiprofen for the treatment of Alzheimer's disease. *IDrugs* 2007; 10:121–133.
19. Masters CL, & Beyreuther K: Alzheimer's centennial

- legacy: Prospects for rational therapeutic intervention targeting the Aβeta amyloid pathway. *Brain* 2006; 129: 2823–2839
20. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, & Wilcock G: Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: A European taskforce consensus. *Lancet Neurology* 2007; 6: 56–62.
  21. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, Roos MS, Reed BR, Budinger TF: Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988; 8:200-208.
  22. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cottrnan CW: Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:5 I-54.
  23. Jack CR Jr., Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG: MR based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:183-188.
  24. Pearlson GD, Gordon JH, Powers RE, Barta PE, Camargo EE, Chase GA, Noga JT, Tune LE: Quantitative changes in mesial temporal volume, regional cerebral blood flow, and cognition in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:402-408.
  25. Kirsch SJ, Jacobs RW, Butcher LL, Beatty J: Prolongation of magnetic resonance T2 time in hippocampus of human patients marks the presence and severity of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1992; 134:187-190.
  26. Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grünwald RA, Gadian DG: Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: Increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993; 43:1793-1799.
  27. Huesgen CT, Burger PC, Crain BJ, Johnson GA: In vitro MR microscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:145-152.
  28. Scher AI, Xu Y, Korf ES, Hartley SW, Witter MP, Scheltens P, et al: Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, doi:10.1136/jnnp.2008.165902
  29. Mueller SG, Stables L, Du AT, Schuff N, Truran D, Cashdollar N, Weiner MW: Measurements of hippocampal subfields and age related changes with high resolution MRI at 4T. *Neurobiol Aging* 2007; 28:719–726.
  30. Zeineh MM, Engel SA, Bookheimer SY: Application of cortical unfolding techniques to functional MRI of the human hippocampal region. *Neuroimage* 2000; 11:668–683.
  31. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW: Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2010; 31(9):1339-47
  32. Kerchner GA, Hess CP, Hammond-Rosenbluth KE, Xu D, Rabinovici GD, Kelley DA, Vigneron DB, Nelson SJ, Miller BL: Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy in mild Alzheimer disease visualized with 7-T MRI. *Neurology*, 2010; 75:1381-7.
  33. Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, et al: Increased sensitivity to effects of normal aging and Alzheimer's disease on cortical thickness by adjustment for local variability in gray/white contrast: A multi-sample MRI study. *NeuroImage* 2009; 47(4): 1545-1557.
  34. Salat DH, Chen JJ, van der Kouwe AJ, Greve DN, Fischl B, and Rosas HD: Hippocampal degeneration is associated with temporal and limbic gray matter/white matter tissue contrast in Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2011; 54(3): 1795-1802
  35. Firbank MJ, Harrison RM, O'Brien JT: A comprehensive review of proton magnetic resonance spectroscopy studies in dementia and Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14:64-76.
  36. Kantarci K: <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy in dementia. *Br J Radiol* 2007; 80: Spec No 2, S146-152.
  37. Soares DP, Law M: Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin Radiol* 2009; 64:12-21.
  38. Brooks WM, Friedman SD, Stiedley CA: Reproducibility of <sup>1</sup>H MRS in vivo. *Magn Reson Med* 1999; 41:193-197.
  39. Urbanik A: The diagnostics of dementia using MR proton spectroscopy. *Przegl Lek* 2010; 67(4):237-42.
  40. Westman E, Wahlund LO, Foy C, Poppe M, Cooper A, Murphy D, Spenger C, Lovestone S, Simmons AJ: Combining MRI and MRS to Distinguish Between Alzheimer's Disease and Healthy Controls. *Alzheimers Dis* 2010; 22(1):171-81.
  41. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, & Stern Y: Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1999; 45: 466–472.
  42. Machulda MM, Ward HA, Borowski B, Gunter JL, Cha RH, O'Brien PC, et al: Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 2003; 61: 500–506.
  43. Johnson SC, Baxter LC, Susskind-Wilder L, Connor DJ, Sabbagh MN, & Caselli RJ: Hippocampal adaptation to face repetition in healthy elderly and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2004; 42: 980–989.
  44. Bai F, Zhang Z, Watson DR, Yu H, Shi Y, Yuan Y, et al: Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry* 2009; 65: 951–958.
  45. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al: Alterations in memory net-



- works in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An independent component analysis. *Journal of Neuroscience* 2006; 26: 10222–10231.
46. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, et al: Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annals of Neurology* 2004; 56: 27–35.
  47. Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, Chua EF, Rand-Giovannetti E, Rentz DM, et al: Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology* 2005; 65: 404–411.
  48. Hamalainen A, Pihlajamaki M, Tanila H, Hanninen T, Niskanen E, Tervo S, et al: Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 2006.
  49. Trivedi MA, Murphy CM, Goetz C, Shah RC, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S, et al: fMRI activation changes during successful episodic memory encoding and recognition in amnesic mild cognitive impairment relative to cognitively healthy older adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2008; 26: 123–137.
  50. Dickerson BC, & Sperling RA: Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1624–1635.
  51. O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, DeLuca AN, Blacker D, Dickerson BC, et al: Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology* 2010; 74: 1969–1976.
  52. DeRover M, Pironti VA, McCabe JA, Acosta-Cabrero J, Arana FS, Morein-Zamir S, et al: Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: A functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task. *Neuropsychologia* 2011 Jun; 49(7): 2060–70. Epub 2011 Apr 6.
  53. Sandson TA, Felician O, Edelman RR, Warach S. **Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 Mar-Apr; 10(2): 166-71.
  54. Kantarci K, Petersen R, Boeve B, Knopman D, Weigand S, O'Brien P, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005 March 8; 64(5): 902–904.
  55. Zhang B, Zhang JG, Zhao H, Zhang X, Li M, Qian L, et al. Evaluation of apparent diffusion coefficient mappings in amnesic mild cognitive impairment using an image analysis software brain search. *Acta Radiol* 2011 Dec 1; 52(10): 1147-54. Epub 2011 Oct 3.
  56. Kantarci K, Xu Y, Shiung MM, O'Brien PC, Cha RH, Smith GE, et al. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14(4): 198-207.
  57. La Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR Imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, November 1986; 161: 401-407.
  58. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996; 111: 209-219.
  59. Stebbins GT, Smith CA, Bartt RE, Kessler HA, Adeyemi OM, Martin E, et al. HIV-associated alterations in normal-appearing white matter: a voxel-wise diffusion tensor imaging study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 564–73.
  60. Fellgiebel A, Wille P, Müller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, et al. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 101–108.
  61. Kavcic V, Ni H, Zhu T, Zhong J, Duffy CJ. White matter integrity linked to functional impairments in aging and early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2008; 4: 381–389.
  62. Zhang Y, Schuff N, Jahng G-H, Bayne W, Mori S, Schad L, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurology* 2007; 68: 13–19.
  63. Choo IH, Lee DY, Oh JS, Lee JS, Lee DS, et al. Posterior cingulate cortex atrophy and regional cingulum disruption in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 10.1016/j.neurobiolaging.2008.06.015
  64. Rose SE, McMahon KL, Janke AL, O'Dowd B, de Zubicaray G, et al. Diffusion indices on magnetic resonance imaging and neuropsychological performance in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1122–1128.
  65. Salat DH, Tuch DS, van der Kowe AJW, Greve DN, Pappu V, Lee SY, et al. White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.013
  66. Zhou Y, Dougherty JH, Hubner KF, Bai B, Cannon RL, Hutson RK. Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement* 2008; 4: 265–270.
  67. Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex* 2004; 14: 410–423.