ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/5800049

[Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease]

Article *in* Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Viellissement · January 2008

DOI: 10.1684/pnv.2007.0087 · Source: PubMed

CITATIONS
8

READS
1,965

5 authors, including:



Marine Fouquet
Université de Caen Normandie
27 PUBLICATIONS **1,128** CITATIONS
SEE PROFILE



Nicolas Villain
Sorbonne University - Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Pitié-Salpêtrière H…
111 PUBLICATIONS **3,044** CITATIONS
SEE PROFILE



Gaël Chételat
Unité Inserm U1077
444 PUBLICATIONS **23,000** CITATIONS
SEE PROFILE



Francis Eustache
Ecole Pratique des Hautes Etudes
869 PUBLICATIONS **25,884** CITATIONS
SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Social cognition in neurodegenarative disease View project

PhD project : Physiological and cognitive effects of acute hypoxia exposure View project

All content following this page was uploaded by Nicolas Villain on 26 May 2014.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Psychol NeuroPsychiatr Vieil 2007 ; 5 (4) : 269-79

Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease

Marine Fouquet
Nicolas Villain
Gaël Chételat
Francis Eustache
Béatrice Desgranges

Inserm E0218, EPHE,
Université de Caen
Basse-Normandie,
GIP Cyceron,
CHU Côte de Nacre, Caen
<desgranges-b@chu-caen.fr>

Tirés à part :
B. Desgranges

Résumé. La maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée par des altérations cérébrales macroscopiques qui peuvent être étudiées *in vivo* en neuro-imagerie, y compris au stade précoce. Des études ont été réalisées chez des patients présentant des déficits mnésiques isolés (*amnestic mild cognitive impairment*-MCI) qui représentent au mieux le stade prédémentiel de la maladie. L'hypométabolisme de la région temporo-pariétale droite, mesuré en TEP-^{18}FDG au repos, permet de distinguer les patients qui évoluent rapidement vers la MA. Dès le stade prédémentiel de MCI, l'atrophie de la région hippocampique mise en évidence en IRM anatomique contraste avec le dysfonctionnement de la région cingulaire postérieure montré en TEP-^{18}FDG et en TEMP. Ainsi, cette synthèse expose les hypothèses de dysconnexion et de compensation fonctionnelle proposées pour expliquer la discordance entre les profils d'atteintes anatomique et fonctionnelle et les résultats qui les étayent, en particulier ceux obtenus en IRMf au repos, en DTI et en IRMf en activation. D'autre part, cette synthèse souligne l'intérêt de la neuro-imagerie dans l'identification de marqueurs de diagnostic précoce.

Mots clés : *amnestic mild cognitive impairment*, maladie d'Alzheimer, neuro-imagerie, hippocampe, cortex cingulaire postérieur

Abstract. *Alzheimer's disease (AD) is characterised by macroscopic cerebral damages which can be studied* in vivo *with neuroimaging techniques, even at the earliest stage. Studies were conducted in patients with amnestic Mild Cognitive Impairment (MCI) who best represent incipient AD. Right temporo-parietal hypometabolism, assessed by resting-state ^{18}FDG-PET, distinguishes patients who further develop AD from those who remain stable. From the pre-dementia stage of MCI, atrophy of the hippocampal region detected with structural MRI contrasts with functional alteration of the posterior cingulate gyrus measured with ^{18}FDG-PET and SPECT. Results from resting-state fMRI confirm this pattern of functional abnormalities and highlight changes in the hippocampal region functional connectivity, decreased with the posterior cingulate region, and increased with some frontal areas. Altogether with a structural connectivity impairment highlighted by DTI, those results support the hypothesis of a dysconnexion between the hippocampal and the posterior cingulate regions. Finally, activation fMRI data support the hypothesis of a functional compensation involving not only the frontal cortex but also, at the pre-dementia stage, the hippocampal region. Thus, this synthesis focuses on the hypotheses of dysconnexion and functional compensation, suggested to explain the discrepancies between the structural and functional alteration patterns, as well as on relevant results from resting-state fMRI, DTI and activation fMRI studies. Furthermore, this synthesis emphasizes the relevance of neuroimaging for the early detection of AD.*

Key words: *amnesic Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's disease, neuroimaging, hippocampus, posterior cingulate cortex*

doi: 10.1684/pnv.2007.0087

Plus d'un siècle après sa première description, la maladie d'Alzheimer (MA) a été déclarée « Grande cause nationale 2007 ». Cette maladie représente effectivement un problème majeur de santé publique puisque, aujourd'hui en France, environ 860 000 personnes sont atteintes et 250 000 nouveaux cas sont rapportés chaque année. Des traitements symptomatiques sont disponibles depuis quelques années et permettent de ralentir l'évolution des symptômes si la maladie est diagnostiquée assez tôt.

Avec le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à freiner la progression de la maladie, le diagnostic précoce de la MA constitue un intérêt clinique essentiel.

Cependant, le diagnostic de cette maladie repose actuellement sur des critères cliniques appréciables à un stade relativement avancé de la maladie où les troubles cognitifs et la perte neuronale sont déjà importants. En effet, la MA est une pathologie neurodégénérative évolutive caractérisée par des lésions neuropathologiques : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Ces lésions se répandent dans le cerveau en parallèle d'une dégradation progressive des fonctions cognitives, ce parallélisme étant plus net en ce qui concerne l'évolution temporelle des DNF. Ainsi, lorsque les DNF apparaissent au niveau du lobe temporal interne, en particulier du cortex entorhinal et de l'hippocampe, l'atteinte cognitive débute avec les troubles de la mémoire qui resteront prédominants ; quand elles envahissent l'ensemble du cortex limbique et atteignent les cortex associatifs, les autres fonctions cognitives (visuo-spatiales, langage...) sont alors assez perturbées pour que le diagnostic clinique de MA probable soit posé.

Par ailleurs, ces lésions microscopiques conduisent au dysfonctionnement puis à la mort des neurones qui se traduit, au niveau macroscopique, par une altération de l'activité cérébrale et une atrophie corticale. Ces altérations macroscopiques peuvent désormais être étudiées *in vivo*, grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ainsi qu'à la tomographie à émission de positons (TEP) et la tomographie à émission monophotonique (TEMP) au repos. Or l'identification d'altérations cérébrales observables *in vivo* et caractéristiques des premiers stades de la MA pourrait contribuer au diagnostic précoce de la maladie. En ce sens, des patients atteints du *amnestic mild cognitive impairment* (MCI ou déficit cognitif léger) sont particulièrement intéressants à étudier en neuro-imagerie puisqu'ils présentent un risque élevé d'évoluer vers la démence qui définit la MA probable [1]. Ces patients montrent effectivement des troubles de la mémoire anormaux pour leur âge et leur niveau d'éducation, sans déficit patent des autres fonctions cognitives. Leurs troubles ne sont pas suffisants pour satisfaire les critères de diagnostic clinique de MA mais, au cours d'un suivi clinique longitudinal, jusqu'à 30 % de ces patients évoluent vers une MA chaque année (converteurs) alors que le taux annuel de conversion chez les sujets âgés sains n'est que de 1 à 2 %.

En outre, le profil d'atrophie dans la MA, précisé par l'IRM, contraste avec le profil d'atteinte fonctionnelle mis en évidence en TEP et en TEMP au repos, en particulier au stade prédémentiel de MCI. Des hypothèses ont été proposées pour rendre compte de cette discordance, suggérant des mécanismes de dysconnexion et de compensation fonctionnelle. Dès lors, il s'avère crucial de préciser les modifications fonctionnelles liées à la MA en terme, non seulement de connectivité et de compensation fonctionnelles grâce à l'IRM fonctionnelle (IRMf) au repos et en activation, mais aussi de connectivité structurale au moyen de l'IRM du tenseur de diffusion (DTI).

Au fil de cette synthèse, nous présenterons les altérations mises en évidence en neuro-imagerie, associées à la MA, d'une part, et au stade de MCI d'autre part, avec deux objectifs : 1) relever la potentialité de la neuro-imagerie pour identifier des marqueurs de diagnostic précoce de la MA ; 2) souligner la complémentarité des techniques pour caractériser et comprendre les altérations cérébrales caractéristiques de la MA. Après avoir synthétisé les résultats des études en IRM ainsi qu'en TEP et en TEMP au repos, nous les compléterons par les données d'IRM fonctionnelle au repos, de la DTI et enfin de l'IRM fonctionnelle en activation.

IRM anatomique : le profil d'atrophie dans la MA et le MCI

Le profil d'atrophie dans la MA est maintenant bien décrit grâce à l'IRM anatomique. Cette technique d'imagerie cérébrale permet d'étudier les modifications de densité et de volume de substance grise, donc l'atrophie, à partir d'images anatomiques. Les premières études en IRM anatomique ont ciblé une ou plusieurs régions d'intérêts (ROI) au niveau du lobe temporal interne, manifestement touché par les DNF et vraisemblablement impliqué dans les troubles de la mémoire qui dominent le tableau clinique de la MA. Ainsi, l'atrophie de cette structure, et plus particulièrement de l'hippocampe et du cortex entorhinal, a été mise en évidence dans la MA, dès le stade léger et prédémentiel de MCI (pour revues, voir [2, 3]). Elle est corrélée aux déficits de mémoire épisodique (mémoire des événements situés dans leur contexte spatio-temporel d'acquisition ; pour revue sur les corrélations cognitivo-anatomiques, voir [4]). Parmi les patients atteints de MCI, cette diminution de volume de l'hippocampe et du cortex entorhinal semble distinguer ceux qui évoluent vers une MA (converteurs) des non converteurs avec une efficacité variable selon les études (pour revue, voir [5]).

La méthode des ROI a aussi été utilisée pour étudier l'atrophie d'autres structures, mais cette méthode présente certaines limites dans la mesure où les ROI sont choisies *a priori* et leur délimitation dépend de l'observateur. Une méthode automatique et reproductible a donc été développée pour analyser l'ensemble du cerveau, voxel par voxel *(volumetric pixel*, élément unitaire des images numériques en trois dimensions), la *voxel based morphometry* (VBM).

Au-delà du lobe temporal interne, un vaste réseau de régions atrophiées a été mis en évidence en VBM chez les patients atteints de MA légère à modérée, par comparaison avec des sujets âgés sains [6], de façon relativement constante à travers les études. Chez les patients atteints de MA à un stade léger, l'atrophie touche déjà l'hippocampe, le gyrus parahippocampique (plus particulièrement le cortex entorhinal) et l'amygdale. À des stades plus avancés, le cortex temporo-pariétal, le cortex cingulaire postérieur et le précuneus, le cortex cingulaire antérieur ainsi que le cortex frontal sont atteints. L'atrophie de l'insula et de structures sous-corticales comme le thalamus, le noyau caudé et le putamen est moins consensuelle, l'étude de ces structures au moyen de la VBM pouvant poser certains problèmes méthodologiques. Par ailleurs, le cortex occipital et le cervelet semblent préservés, du moins au début de la maladie.

Chez des patients MCI, Chételat *et al.* [7] ont montré que l'atrophie prédominait au niveau du lobe temporal interne et qu'elle était associée aux déficits en mémoire épisodique [8]. Néanmoins, l'atrophie s'étendait également à d'autres régions telles que le gyrus temporal moyen, un résultat confirmé par les autres études VBM. La perte de substance grise semble cependant moins marquée dans le MCI que dans la MA, où elle s'accentue dans certaines régions comme l'hippocampe et s'étend à d'autres régions associatives [9]. En accord avec ces résultats, une augmentation de l'atrophie hippocampique (entre autres) a été mise en évidence au cours de l'évolution des converteurs vers la MA [10]. Enfin, la perte de substance grise au niveau de l'hippocampe, des gyri parahippocampique et fusiforme, du cortex cingulaire postérieur et du précuneus est plus importante chez les converteurs que chez les non converteurs [10].

En résumé, l'atrophie évolue, avec la sévérité de la MA, du lobe temporal interne au néocortex, de façon superposable à la progression topographique des DNF. Ce profil évolutif suggère que l'IRM anatomique permet de surveiller *in vivo* la progression de la pathologie. De plus, l'IRM anatomique permet de détecter des structures atrophiées dès le stade prédémentiel de MCI. Toutefois, la mesure de l'atrophie de chacune de ces structures ne permet pas de distinguer les converteurs des non converteurs avec une efficacité de 100 % (l'efficacité étant égale au nombre de patients bien diagnostiqués divisé par le nombre total de patients) [3] et aucune combinaison optimale ne semble faire consensus.

TEP et TEMP au repos : le profil d'atteinte fonctionnelle dans la MA et le MCI

À l'atrophie régionale s'ajoutent des modifications fonctionnelles de certaines structures cérébrales mises en évidence en utilisant la TEP au 18-fluoro-désoxyglucose (TEP-^{18}FDG) ainsi que la TEMP chez des patients au repos (sans activité cognitive particulière). Ces techniques mesurent des paramètres qui varient localement avec l'activité neuronale, respectivement le métabolisme cérébral du glucose et le débit sanguin cérébral, et permettent donc l'étude du fonctionnement du cerveau au niveau régional.

Le profil d'atteinte fonctionnelle dans la MA est relativement constant à travers les études en TEP-^{18}FDG ou en TEMP au repos, utilisant la méthode des ROI ou l'analyse voxel par voxel (pour revues, voir [5, 11]). Ainsi, l'hypométabolisme (ou l'hypoperfusion) du cortex cingulaire postérieur et du cortex temporo-pariétal est caractéristique des patients atteints de MA. D'ailleurs, seules ces régions seraient touchées au stade de MA légère. Avec l'avancée de la maladie, le cortex frontal serait également affecté. En outre, le métabolisme du cortex entorhinal serait corrélé aux scores de rappel libre d'informations en mémoire épisodique (pour revue des corrélations cognitivo-métaboliques dans la MA, voir [12]).

Comparés à des sujets âgés sains, les patients atteints de MCI présentent un hypométabolisme ou une hypoperfusion au niveau de la région cingulaire postérieure (pour revue, voir [13]). L'hypométabolisme de cette région rendrait compte des déficits de récupération des informations en mémoire épisodique [8]. Cependant, lorsque les converteurs sont comparés aux non converteurs, c'est le dysfonctionnement du cortex temporo-pariétal qui différencie ces deux populations de patients MCI, qu'il soit mis en évidence par la TEP-^{18}FDG ou par la TEMP (pour revue, voir [13]). L'hypométabolisme du cortex temporo-pariétal (droit le plus souvent) serait observé uniquement chez les converteurs et serait prédictif du déclin cognitif ultérieur. De façon intéressante, Chételat *et al.* [14] ont rapporté que

cet hypométabolisme régional permettait de distinguer les 7 converteurs des 10 non converteurs de leur étude avec une efficacité de 100 %, résultat qui mérite toutefois d'être confirmé en incluant un nombre plus important de patients. Enfin, l'atteinte du cortex cingulaire postérieur ainsi que d'autres régions était également observée chez les converteurs par rapport aux non converteurs, mais de façon moins constante et moins spécifique.

Ainsi, les explorations fonctionnelles au repos en TEP-^{18}FDG et en TEMP dans le MCI ont permis d'identifier un marqueur potentiel de diagnostic précoce : le dysfonctionnement du cortex temporo-pariétal droit (*figure 1B*), plus sensible et plus spécifique pour prédire l'évolution des patients que les mesures effectuées en neuropsychologie [15] et en IRM anatomique (pour revue, voir [13]). Par ailleurs, tandis que certaines études d'imagerie fonctionnelle dans le MCI et la MA

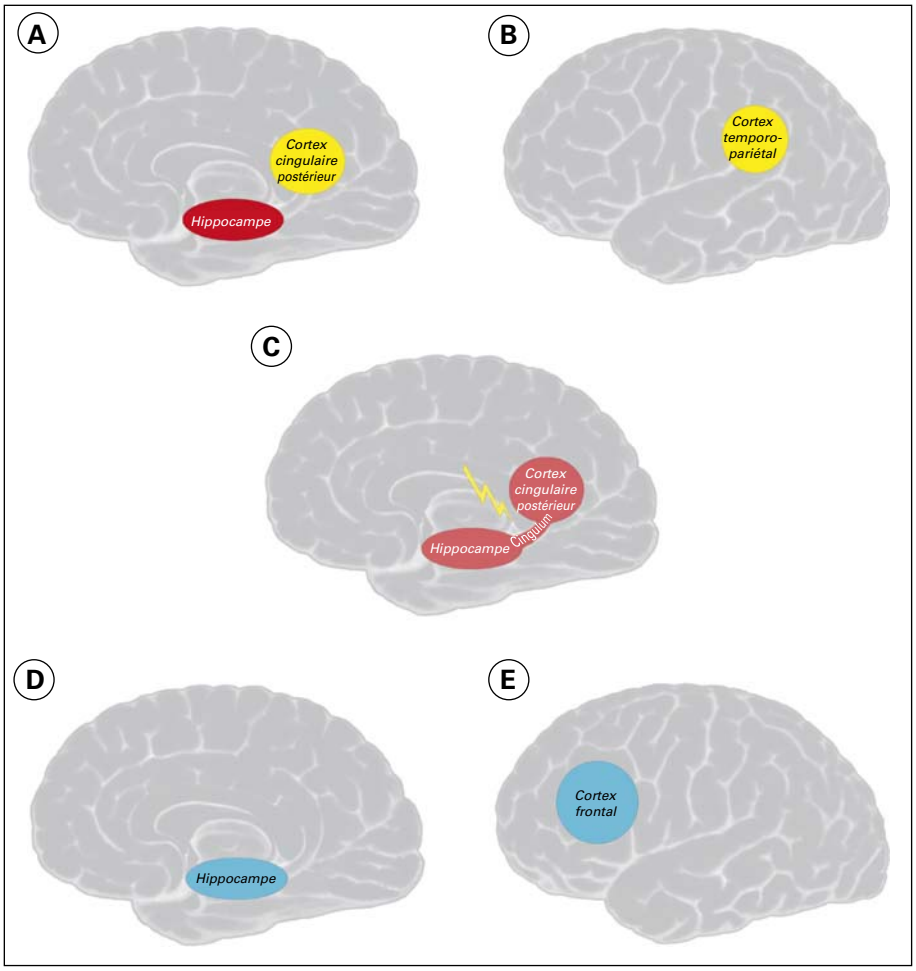


Figure 1. Représentation schématique des atteintes cérébrales mises en évidence en neuro-imagerie au stade précoce de la MA. **A** et **B** : régions hypofonctionnelles (en jaune) et atrophiques (en rouge). **A** : l'hypométabolisme (ou l'hypoperfusion) du cortex cingulaire postérieur contraste avec l'atrophie de la région hippocampique. **B** : l'hypométabolisme temporo-pariétal est prédictif de l'évolution vers la MA. **C** : atteinte de la connectivité fonctionnelle (en jaune pâle) et structurale (en rouge pâle). La connectivité fonctionnelle entre la région cingulaire postérieure et l'hippocampe serait diminuée en raison de l'atteinte du cingulum, dont les fibres relient ces deux structures. **D** et **E** : régions hyperactivées au cours de tâches cognitives (en bleu). L'activité lors de tâches mnésiques serait augmentée chez des patients par rapport à des sujets contrôles au sein même de la région hippocampique (**D**) et au niveau du cortex frontal (**E**).

*Figure 1. Schematic view of the cerebral alterations evidenced using neuroimaging at the pre-dementia stage of AD. **A** and **B**: hypofunctional (yellow) and atrophic (red) areas. **A:** posterior cingulate hypometabolism (or hypoperfusion) contrasts with hippocampal area atrophy. **B**: temporo-parietal hypometabolism predicts subsequent evolution to AD. **C**: functional (yellow) and structural (red) connectivity alterations. Functional connectivity between posterior cingulate and hippocampus is decreased, due to disruption of white fibres that connect both regions, i.e. the cingulum. **D** and **E**: regions showing hyperactivation during cognitive tasks (blue). Activation is increased in patients compared to control subjects in the hippocampal region (**D**) and frontal cortex (**E**) during memory tasks.*

suggèrent une relative préservation du lobe temporal interne, de l'hippocampe en particulier, d'autres concluent à son atteinte. Des différences méthodologiques ont été soulignées pour expliquer l'hétérogénéité de ces résultats. L'effet de ces facteurs méthodologiques a été testé par Mevel *et al.* [16] qui concluent à la présence d'un hypométabolisme hippocampique. Détecté non seulement en utilisant la méthode des ROI mais aussi avec une approche voxel par voxel tenant compte de l'hypothèse *a priori* sur l'hippocampe, le dysfonctionnement de cette structure est néanmoins relativement faible par rapport à l'hypométabolisme cingulaire postérieur caractéristique de la MA dès le stade précoce. Ceci constitue un véritable paradoxe, compte tenu de l'atrophie précoce et majeure de cette structure.

À un stade débutant de la maladie, le dysfonctionnement précoce des régions cingulaire postérieure et temporo-pariétale contraste donc avec l'atrophie précoce et marquée de la région hippocampique (*figure 1A*). Les hypothèses avancées afin d'expliquer cette discordance suggèrent, d'une part, un phénomène de dysconnexion et, d'autre part, des mécanismes de compensation fonctionnelle (pour revues, voir [12, 13]). Plus précisément, les DNF et l'atrophie au niveau de la région hippocampique pourraient induire l'altération fonctionnelle des régions qui lui sont connectées, comme les cortex cingulaire postérieur et temporo-pariétal, par dysconnexion. Des résultats chez le babouin et chez l'homme, montrant un lien entre l'hypométabolisme du cortex temporo-pariétal et/ou cingulaire postérieur et l'altération de l'hippocampe ou du cortex entorhinal, étayent cette hypothèse, mais aucune preuve expérimentale directe ne l'a encore confirmée. De plus, la relative préservation fonctionnelle de la région hippocampique en dépit des DNF et de son atrophie pourrait résulter d'une compensation fonctionnelle, soit par d'autres régions, soit du fait de la plasticité de cette région. En effet, alors que chez des patients atteints de MA à un stade léger, les déficits de mémoire épisodique sont corrélés au dysfonctionnement de la région hippocampique, c'est au dysfonctionnement du cortex temporal externe que ces déficits sont corrélés à un stade plus avancé, ce qui suggère le recrutement compensatoire d'autres structures avec la progression de la maladie [17]. Enfin, une augmentation de la neurogenèse hippocampique, ainsi qu'un rétrocontrôle cholinergique positif dans cette même structure, ont effectivement été mis en évidence dans la MA. Ces arguments indirects permettent d'appuyer les hypothèses proposées pour interpréter cette discordance, mais le profil d'atteinte fonctionnelle reste encore mal compris.

Contribution de l'IRMf au repos

L'interprétation des résultats observés en TEP-^{18}FDG et en TEMP au repos est toutefois limitée par la méconnaissance des régions cérébrales sollicitées au repos et notamment de leur connectivité fonctionnelle. Ainsi les résultats observés pourraient être la conséquence aussi bien d'altérations des réseaux cérébraux activés au repos que d'atteintes de régions particulières. Dès lors, l'étude de l'activité cérébrale au repos *per se* s'avère intéressante. Cette approche relativement récente est possible par l'étude des désactivations observées lors de tâches cognitives et des fluctuations basses-fréquences (FBF) en IRMf.

En effet, les techniques d'imagerie fonctionnelle hémodynamique – la TEP couplée à l'eau marquée (TEP-$H_2{}^{15}O$) et l'IRM fonctionnelle (IRMf) – mesurent les modifications vasculaires cérébrales locales, majoritairement influencées par les besoins énergétiques occasionnés par l'activité neuronale environnante : le débit sanguin cérébral pour la TEP-$H_2{}^{15}O$ et le signal BOLD (*blood oxygen level-dependant*) pour l'IRMf (modifications des concentrations sanguines en désoxyhémoglobine). Ces techniques ont été principalement utilisées depuis une quinzaine d'années dans l'étude du fonctionnement cérébral *in vivo* avec de très nombreuses tâches cognitives, du fait de leur bonne résolution temporelle (90 s pour la TEP-$H_2{}^{15}O$, 2 à 4 s pour l'IRMf). Toutefois, c'est seulement récemment que des auteurs se sont intéressés aux désactivations induites par les tâches cognitives et ont ainsi mis en évidence un ensemble de régions qui sont plus activées au repos que lors de sollicitations cognitives diverses. Cet ensemble de régions, retrouvé de façon relativement consensuelle (quelles que soient les tâches cognitives demandées au sujet), formerait un réseau à l'état de base (REB) qui sous-tendrait le fonctionnement « par défaut » du cerveau. Outre les désactivations, les fluctuations basses fréquences (FBF ; < 0,1 Hz) du signal BOLD mesurées en IRMf au niveau régional témoigneraient de l'activité neuronale au repos [18]. L'analyse de la synchronisation de ces FBF entre différentes régions corticales permet d'étudier la connectivité fonctionnelle des régions du REB activées au repos.

Chez le sujet sain, les résultats des études utilisant différentes techniques sont relativement consensuels. Le REB impliquerait notamment le gyrus cingulaire postérieur ainsi que le cortex pariétal inférieur et le lobe temporal interne [19, 20] qui sont des structures également altérées précocement dans la MA. Plusieurs

études se sont donc intéressées au REB dans la MA et dans le MCI.

Les patients atteints de MA présenteraient, par rapport aux sujets contrôles, une altération du REB au niveau du cortex cingulaire postérieur [21-23], du cortex pariétal latéral [22, 23] et, de manière moins consensuelle, de l'hippocampe [22]. Ces différences entre les sujets contrôles et les patients peuvent être interprétées de deux manières : soit en termes de modification de l'activité de repos, soit en termes d'un moindre désengagement du REB lors de tâches cognitives. Par ailleurs, Rombouts *et al.* [24] ont mis en évidence des différences dans la phase initiale de la désactivation chez les patients par rapport aux sujets sains, ce qui suggère une adaptation plus lente du REB dans la MA. Enfin, seuls Wang *et al.* [25] se sont intéressés aux modifications de la connectivité fonctionnelle hippocampique au repos dans la pathologie. Ils ont montré une diminution de connectivité avec la région cingulaire postérieure (*figure 1C*) et le cortex préfrontal médian, alors que la connectivité avec le cortex frontal dorsolatéral semblait augmentée. Ceci renforce donc à la fois l'hypothèse d'une dysconnexion hippocampo-cingulaire dans la MA évoquée précédemment, et celle d'une compensation fonctionnelle frontale, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Seules deux études se sont intéressées à l'altération du REB au stade prédémentiel de la MA. Rombouts *et al.* [24] ont rapporté une désactivation moins importante du cortex frontal médian chez les patients atteints de MCI, ainsi que des différences dans la phase initiale de la désactivation, comme dans la MA à un stade plus avancé. Celone *et al.* [23] ont, quant à eux, séparé leur groupe de patients MCI en deux en fonction de leur degré d'atteinte cognitive et rapporté une hyper-désactivation du gyrus cingulaire postérieur et du cortex pariétal latéral chez les patients les moins atteints et une hypo-désactivation au sein de ces mêmes régions, identique à celle de patients atteints de MA, chez ceux dont les altérations cognitives sont plus importantes. Enfin, il n'existe pas encore, à notre connaissance, d'étude portant sur le caractère prédictif de cette mesure dans le diagnostic précoce de la MA.

L'utilisation de l'IRMf au repos dans l'étude de la MA reste encore marginale mais s'avère prometteuse à la fois pour la compréhension des altérations associées à la maladie en terme de connectivité fonctionnelle, mais aussi pour la recherche de marqueurs diagnostiques précoces grâce à une mesure potentiellement aussi efficace que la TEP-^{18}FDG mais plus accessible, non invasive et moins coûteuse.

Contribution de la DTI

Si l'IRMf au repos apparaît intéressante pour étudier la connectivité fonctionnelle de différentes régions cérébrales, le développement de l'IRM du tenseur de diffusion (DTI), depuis le milieu des années 1980, offre la possibilité d'étudier l'intégrité structurale des fibres de la substance blanche qui sous-tendent cette connectivité fonctionnelle. La DTI est une technique qui repose sur les propriétés intrinsèques des mouvements de l'eau. Dans un tissu, la diffusion des molécules d'eau ne répond pas à un mouvement brownien aléatoire dans toutes les directions (diffusion isotropique), mais elle est contrainte par différents facteurs environnants (les membranes cellulaires, les fibres axonales et diverses macromolécules). Leur diffusion dans la substance blanche, riche en fibres axonales, correspond donc à une diffusion anisotropique qui peut être caractérisée en DTI grâce à deux indices : la diffusivité qui évalue le taux de diffusion indépendamment de la direction, et l'anisotropie qui estime la « directionnalité » de la diffusion (si la diffusion suit une orientation préférentielle). Ainsi, une modification de ces indices indique une altération de l'intégrité des fibres de la substance blanche et donc de la connectivité structurale entre les régions qu'elles relient.

Contrairement à l'imagerie pondérée en diffusion (DWI), utilisée dans les premières études de diffusion dans la MA qui avaient conduit à des résultats hétérogènes, les images acquises en DTI sont en 3D (en 2D en DWI) et une correction des artefacts de mouvements de la tête est appliquée. Plusieurs méthodes d'analyse ont été utilisées dans les études en DTI : 1) une méthode par ROI circulaires ou rectangulaires, de petite taille, tracées manuellement au sein d'une ou plusieurs régions de la substance blanche ; 2) une méthode par ROI grossièrement délimitées et englobant parfois plusieurs régions anatomiques ; 3) une méthode par ROI basée sur une caractérisation rigoureuse des faisceaux grâce à leur tractographie préalable (la tractographie consiste à reconstruire les faisceaux à partir des paramètres de diffusion) ; 4) et, enfin, la méthode voxel par voxel afin d'analyser l'ensemble de la substance blanche. Cette pluralité de méthodes plus ou moins précises contribue à la relative hétérogénéité des résultats obtenus en DTI.

Bien que certaines études en ROI indiquent une préservation du corps calleux, c'est-à-dire des connections cortico-corticales inter- et intra-hémisphériques, la majorité montre une atteinte des fibres au niveau du splénium du corps calleux dans la MA, en particulier lorsque la ROI est soigneusement tracée en suivant les

faisceaux de fibres reconstruits en tractographie. Le splénium du corps calleux correspond aux connexions des cortex associatifs postérieurs dont les fibres pariéto-temporales sont souvent endommagées dans la MA [26]. De plus, la diminution de l'indice d'anisotropie de cette région serait corrélée à la densité de substance grise de nombreuses régions atrophiées dans la MA, les cortex temporo-pariétal et frontal ainsi que le précuneus [27]. L'atteinte du splénium pourrait donc être liée à l'atrophie de certaines régions au sein desquelles les fibres elles-mêmes seraient touchées dans la MA.

En ce qui concerne le cingulum, qui connecte le cortex parahippocampique au cortex cingulaire, les résultats des études ROI et voxel à voxel peuvent apparaître contradictoires. Toutefois, lorsque seules les fibres cingulaires postérieures sont étudiées, fibres connectant la région hippocampique au cortex cingulaire postérieur, les auteurs concluent à leur altération dans la MA (*figure 1C*). De plus, la diminution des indices d'anisotropie cingulaires postérieurs serait corrélée, non seulement à l'atrophie de l'hippocampe [28], mais aussi aux faibles scores de rappel des informations [29]. Ces résultats sont particulièrement intéressants dans la mesure où ils renforcent l'hypothèse d'une dysconnexion entre l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur liée, d'une part, à l'atrophie hippocampique et associée, d'autre part, aux déficits mnésiques.

D'ailleurs, même si là encore les résultats sont contradictoires au niveau de l'hippocampe, une atteinte des faisceaux de la région parahippocampique est constamment rapportée. En particulier, la voie perforante, qui relie le cortex entorhinal à l'hippocampe, serait atteinte et cette atteinte serait corrélée aux scores de rappel mnésique [30]. L'atrophie de la région temporale interne caractéristique de la MA, s'accompagne donc d'une vulnérabilité des fibres parahippocampiques, voire hippocampiques.

Dès le stade prédémentiel de MCI, l'altération du cingulum est déjà observée, plus particulièrement celle des fibres cingulaires postérieures, et serait associée aux faibles scores de rappel des informations en mémoire [29]. L'atteinte fonctionnelle du cortex cingulaire postérieur s'accompagnerait donc d'une altération précoce des fibres dans cette région.

Les faisceaux hippocampiques sont également atteints chez les patients souffrant de MCI [31]. Ainsi, l'atrophie de l'hippocampe serait associée à une atteinte précoce des faisceaux parcourant cette structure. De plus, comme dans la MA, les fibres du cortex parahipocampique, en particulier la voie perforante [30], seraient atteintes. Ces atteintes seraient corrélées aux faibles performances de rappel mnésique [30, 31].

Malgré la relative hétérogénéité de ces résultats dans la MA et le MCI, principalement du fait des différences méthodologiques, la DTI est une technique sensible à des altérations précoces qui ne sont pas mises en évidence en IRM anatomique et qui participeraient aux déficits cognitifs. La DTI pourrait aussi présenter un intérêt diagnostique puisqu'une étude en DWI a montré que l'indice de diffusivité hippocampique renforce l'efficacité diagnostique de la mesure volumétrique de l'hippocampe [32], un résultat qui reste à confirmer au moyen de la DTI. Enfin, les informations sur la connectivité structurale obtenues en DTI apportent des arguments qui étayent l'hypothèse d'une dysconnexion entre les régions hippocampique et cingulaire postérieure suggérée par les résultats d'imagerie fonctionnelle au repos. La DTI apparaît donc comme une technique complémentaire pour mieux comprendre la physiopathologie de la MA.

Contribution de l'IRMf et de la TEP en activation

L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle au repos dans l'étude des altérations fonctionnelles de la MA présente plusieurs limites. En effet, il demeure impossible, avec ce type de mesure, de dissocier les modifications liées à une activité mentale différente entre les patients et les sujets contrôles pendant le repos (sollicitant différents réseaux cérébraux), des modifications qui témoignent d'altérations fonctionnelles lors d'activités mentales identiques. Ceci peut être résolu en contraignant les sujets à effectuer une même tâche cognitive pendant la mesure de l'activité cérébrale, c'est-à-dire en utilisant l'imagerie cérébrale fonctionnelle en activation. Cette approche s'appuie sur les différentes techniques d'imagerie cérébrale hémodynamique décrites précédemment. Elle permet ainsi d'appréhender deux aspects des modifications fonctionnelles dans la MA : d'une part, les altérations fonctionnelles liées à la pathologie et, d'autre part, les éventuels mécanismes de compensation.

Les résultats d'imagerie fonctionnelle en activation dans la MA sont variés et souvent hétérogènes du fait des fortes variabilités inter-études inhérentes à cette méthode. En effet, de nombreux facteurs peuvent contribuer à cette variabilité et principalement la diversité des tâches cognitives utilisées, ainsi que le stade de gravité de la maladie. Nous présentons ici unique-

ment les résultats majeurs des études d'imagerie fonctionnelle en activation dans la MA et au stade prédémentiel de la maladie.

La diminution des activations chez les patients atteints de la MA avérée par rapport aux sujets contrôles est retrouvée de manière consensuelle uniquement au sein de la région hippocampique [23, 33]. En effet, pour les autres structures cérébrales (y compris le gyrus cingulaire postérieur), les résultats sont très hétérogènes, rapportant soit des hypo-, soit des hyperactivations, ou encore l'absence de différence entre les groupes, même pour des tâches relativement proches.

En outre, l'hypoactivation hippocampique ne semble pas être liée uniquement à une altération structurale, mais aussi à une atteinte fonctionnelle supplémentaire [33]. Pour expliquer cette altération fonctionnelle, les auteurs émettent l'hypothèse d'une désorganisation fonctionnelle interne de la structure ou encore d'un engagement moindre de la formation hippocampique dans des tâches de mémoire épisodique. Cette atteinte fonctionnelle supplémentaire est toutefois en apparente contradiction avec les données fonctionnelles observées au repos dans la MA où le dysfonctionnement hippocampique apparaît moins important que son atteinte structurale. L'hypoactivation hippocampique illustre une fois encore la complexité des altérations fonctionnelles hippocampiques dans la MA qui semblent varier selon l'activité cognitive des patients.

Les études d'activation permettent aussi d'identifier les régions cérébrales qui sous-tendent les mécanismes compensatoires. Ceux-ci ont été associés aux lobes frontaux dès les premières études pour interpréter les hyperactivations retrouvées chez les patients dans cette région (*figure 1E*). Même si ces résultats n'ont pas été observés de façon systématique, Rémy *et al.* [34] ont renforcé l'idée d'une compensation frontale chez les patients atteints de MA en rapportant une corrélation négative entre le volume hippocampique et l'activité corticale au sein du lobe frontal. Ils ont également complété ce résultat en montrant une corrélation positive entre l'amplitude de l'activité frontale et les performances des patients, ce qui suggère que cette activation frontale joue effectivement un rôle compensatoire. Enfin, ce résultat a été renforcé par d'autres études utilisant les mêmes méthodologies, mais aussi par une étude de connectivité qui suggère le recrutement d'un réseau préfrontal supplémentaire chez les patients lors de tâches sémantique et épisodique [35].

L'ensemble de ces données, issues de méthodes d'analyse complémentaires, semble donc confirmer

Points clés

- Chez des patients souffrant de MCI, l'hypométabolisme temporo-pariétal droit, mesuré en TEP-^{18}FDG au repos, permet de distinguer de façon fiable les patients qui évolueront ou non vers la MA.
- Dans la MA, dès le stade prédémentiel de MCI, l'atrophie précoce et marquée de la région hippocampique contraste avec le dysfonctionnement précoce et marqué de la région cingulaire postérieure ; ces deux types d'altérations cérébrales sont corrélés aux troubles de la mémoire épisodique caractéristiques de la maladie.
- La connectivité fonctionnelle et structurale entre les régions hippocampique et cingulaire postérieure semble altérée précocement dans la MA, ce qui renforce l'hypothèse d'une dysconnexion entre ces structures.
- Le recrutement de régions frontales, suggéré en IRMf au repos et en activation, suggère une compensation fonctionnelle dans la MA.
- L'hyperactivation hippocampique renforce l'hypothèse d'une compensation fonctionnelle au sein même de cette structure, mais seulement au stade prédémentiel de la MA.

que les patients atteints de MA présenteraient une hyperactivité frontale compensatoire. Celle-ci est généralement interprétée comme une mise en œuvre plus importante des ressources attentionnelles et/ou des fonctions exécutives par les patients pour effectuer la même tâche que les sujets âgés sains.

En ce qui concerne les dissociations structuro-métaboliques observées en IRM anatomique et en TEP-^{18}FDG, l'IRMf en activation couplée à l'IRM anatomique dans la MA a permis, comme l'IRMf au repos, de renforcer l'hypothèse d'un effet à distance de l'atrophie hippocampique sur le métabolisme du gyrus cingulaire postérieur. En effet, Rémy *et al.* [34] ont rapporté une corrélation positive entre le volume hippocampique et l'activité du gyrus cingulaire postérieur lors d'une tâche de récupération en mémoire épisodique. Néanmoins, dans cette même étude, l'absence de corrélation avec l'activité lors de l'encodage souligne, là encore, la complexité des relations entre ces deux régions.

Bookheimer *et al.* [36] ont été les premiers à mettre en évidence une hyperactivation hippocampique paradoxale chez des sujets âgés asymptomatiques présentant un risque de développer la MA (porteurs d'au moins un allèle ϵ4 du gène de l'apolipoprotéineE -

ApoE4), lors d'une tâche de récupération en mémoire épisodique (*figure 1D*). En outre, grâce à un suivi longitudinal, ils ont montré que cette hyperactivation était prédictive du déclin cognitif ultérieur. Ce résultat prometteur a depuis fait l'objet de nombreuses investigations chez ces patients « à risque », porteurs du gène de l'ApoE4, ainsi que chez les patients atteints de MCI [33]. Les résultats sont hétérogènes, en contraste avec ceux qui ont été obtenus chez les patients atteints de MA. Cette hétérogénéité peut là encore s'expliquer par la présence ou non de différences de performances entre les patients et les sujets contrôles dans la tâche effectuée, la diversité des méthodologies d'analyses employées, des paradigmes et des contrastes cognitifs utilisés, mais aussi par des différences de stade de gravité de la maladie. En effet, une hypothèse intéressante propose que l'hyperactivation hippocampique pourrait être transitoire et se manifester uniquement à un stade précoce. Cette activité pourrait par la suite chuter en dessous de celle des contrôles avec l'évolution de la maladie [33].

Deux travaux récents semblent confirmer cette hypothèse d'une hyperactivation hippocampique transitoire au stade précoce de la maladie. Celone *et al.* [23] ont montré que des patients MCI dont les performances cognitives étaient les plus altérées, présentaient une hypoactivation hippocampique du même niveau que celle des patients atteints de la MA, alors que les MCI dont les performances cognitives étaient les moins altérées présentaient, au contraire, une hyperactivation hippocampique. Dans une étude de cas portant sur des sujets d'une famille porteuse d'une mutation génétique d'une forme familiale de la MA, Mondadori *et al.* [37] ont observé une hyperactivation hippocampique chez un sujet jeune dont les performances cognitives étaient normales et une hypoactivation de l'hippocampe chez un sujet de 45 ans qui remplissait les critères diagnostiques de MCI.

De plus, l'observation d'une hyperactivation précoce donne un argument supplémentaire aux hypothèses d'une compensation fonctionnelle hippocampique, afin d'expliquer le faible hypométabolisme hippocampique paradoxalement observé en TEP-^{18}FDG (cf. supra). En effet, cette suractivation hippocampique pourrait témoigner d'un phénomène de compensation afin d'obtenir des performances similaires aux sujets sains, ou encore être la conséquence de modifications biologiques liées à la maladie (rétrocontrôle cholinergique positif hippocampique et augmentation de la neurogenèse au sein de cette structure, cf. supra).

Enfin, il faut garder à l'esprit que l'activité neuronale mesurée par l'imagerie cérébrale fonctionnelle en activation reste une mesure indirecte. En effet, le signal enregistré n'est que le reflet des modifications vasculaires à proximité des neurones activés. Ainsi, D'Esposito *et al.* [38] rappellent qu'il faut rester prudent car les modifications observées en imagerie fonctionnelle hémodynamique pourraient également témoigner d'altérations du couplage neurovasculaire liées à la MA. De fait, les dépôts amyloïdes extraneuronaux caractéristiques de la maladie sont aussi présents au niveau vasculaire et pourraient ainsi interférer avec le couplage neurovasculaire, tout comme le rétrocontrôle cholinergique positif, qui au-delà de son effet neuronal a un rôle propre dans le couplage neurovasculaire [38].

L'imagerie cérébrale en activation est donc également un outil précieux dans l'étude de la MA, puisqu'elle permet de compléter l'étude des connexions corticales entre les structures altérées et de mieux comprendre les paradoxes entre les altérations structurales et fonctionnelles. De plus, elle est la technique d'imagerie la plus appropriée pour étudier les compensations fonctionnelles mises en place par les patients. Toutefois, les observations demeurent hétérogènes et de nombreux aspects restent à préciser et à comprendre.

Conclusion

La neuro-imagerie a donc permis d'identifier, chez des patients souffrant de MCI, un marqueur diagnostique potentiel permettant d'identifier de façon fiable ceux qui évolueront vers la MA : l'hypométabolisme du cortex temporo-pariétal droit. Ce marqueur s'est avéré plus efficace que les mesures psychométriques ou volumétriques. De plus, les différentes techniques de neuro-imagerie présentées dans cette synthèse apparaissent complémentaires pour comprendre les altérations cérébrales anatomiques et fonctionnelles. Cette complémentarité a d'ailleurs été mise à profit pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques associés à la MA par Buckner *et al.* [39]. Ces auteurs ont exploité les données acquises dans différentes études avec 5 techniques de neuro-imagerie : l'IRM anatomique, la TEP-$H_2{}^{15}0$ (désactivations), la TEP-^{18}FDG au repos, l'IRMf en activation et la TEP-PIB (*Plttsburgh compound-B*). La TEP-PIB est particulièrement prometteuse puisqu'il s'agit d'une technique de neuro-imagerie cellulaire qui permet de visualiser *in vivo* les dépôts amyloïdes. Dans cette étude, le couplage de techniques étudiant le fonctionnement cérébral au repos à la TEP-PIB a d'ailleurs révélé un lien

topographique entre l'altération du REB et les dépôts amyloïdes, en particulier au niveau cingulaire postérieur. Ainsi, la neuro-imagerie cellulaire des dépôts amyloïdes et des DNF (pour revue, voir [40]) ouvre des perspectives intéressantes pour appréhender et comprendre les modifications cérébrales macroscopiques au regard des lésions neuropathologiques caractéristiques de la MA.

Remerciements. Les auteurs remercient Grégoria Kalpouzos et Katell Mevel pour leur contribution à la rédaction de cette synthèse.

Références

1. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 1985-92.

2. Atiya M, Hyman BT, Albert MS, Killiany R. Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer disease : a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003 ; 17 : 177-95.

3. Chételat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease : contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003 ; 18 : 525-41.

4. Lehéricy S, Marsault C. Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer : l'apport de l'imagerie cérébrale structurale. In : Ergis AM, Gély-Nargeot MC, Van der Linden M, eds. *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer*. Marseille : Solal, 2005 : 323-56.

5. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 ; 32 : 486-510.

6. Baron JC, Chételat G, Desgranges B, Perchey G, Landeau B, de la Sayette V, *et al. In vivo* mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001 ; 14 : 298-309.

7. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2002 ; 13 : 1939-43.

8. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Berkouk K, Landeau B, *et al.* Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain* 2003 ; 126 : 1955-67.

9. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, *et al.* Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004 ; 23 : 708-16.

10. Chételat G, Landeau B, Eustache F, Mezenge F, Viader F, de la Sayette V, *et al.* Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI : a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005 ; 27 : 934-46.

11. Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2001 ; 15 : 85-92.

12. Desgranges B, Eustache F. Maladie d'Alzheimer et imagerie fonctionnelle - Mieux comprendre la physiopathologie. *Neurologies* 2004 ; 7 : 534-9.

13. Chételat G, Desgranges B, Eustache F. Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease : relationships with cognitive deficits and atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162 : 945-51.

14. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment : can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease ? *Neurology* 2003 ; 60 : 1374-7.

15. Chételat G, Eustache F, Viader F, de la Sayette V, Pélerin A, Mézenge F, *et al.* FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005 ; 11 : 14-25.

16. Mevel K, Desgranges B, Baron JC, Landeau B, de la Sayette V, Viader F, *et al.* Detecting hippocampal hypometabolism in Mild Cognitive Impairment using automatic voxel-based approches. *Neuroimage* 2007 ; 37 : 18-25.

17. Desgranges B, Baron JC, Lalevée C, Giffard B, Viader F, de la Sayette V, *et al.* The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET : relationship to degree of deterioration. *Brain* 2002 ; 125 : 1116-24.

18. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain : a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 253-8.

19. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 676-82.

20. Greicius MD, Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task : uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci* 2004 ; 16 : 1484-92.

21. Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, *et al.* Functional deactivations : change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 14504-9.

22. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging : evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 4637-42.

23. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, *et al.* Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : an independent component analysis. *J Neurosci* 2006 ; 26 : 10222-31.

24. Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease : an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005 ; 26 : 231-9.

25. Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, *et al.* Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease : evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* 2006 ; 31 : 496-504.

26. 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. *Cereb Cortex* 2004 ; 14 : 410-23.

27. Sydykova D, Stahl R, Dietrich O, Ewers M, Reiser MF, Schoenberg SO, *et al.* Fiber connections between the cerebral cortex and the corpus callosum in Alzheimer's disease : a diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Cereb Cortex* 2007 ; sous presse.

28. Xie S, Xiao JX, Wang YH, Wu HK, Gong GL, Jiang XX. Evaluation of bilateral cingulum with tractography in patients with Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2005 ; 16 : 1275-8.

29. Fellgiebel A, Muller MJ, Wille P, Dellani PR, Scheurich A, Schmidt LG, *et al.* Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005 ; 26 : 1193-8.

30. Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, Mahlberg R, Cattapan-Ludewig K, Wiest R, *et al.* Examining the gateway to the limbic system with diffusion tensor imaging : the perforant pathway in dementia. *Neuroimage* 2006 ; 30 : 713-20.

31. Muller MJ, Greverus D, Dellani PR, Weibrich C, Wille PR, Scheurich A, *et al.* Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2005 ; 28 : 1033-42.

32. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, *et al.* DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnestic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005 ; 64 : 902-4.

33. 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 : 404-11.

34. Rémy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease : a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage* 2005 ; 25 : 253-66.

35. Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 986-93.

36. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, *et al.* Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 450-6.

37. Mondadori CR, Buchmann A, Mustovic H, Schmidt CF, Boesiger P, Nitsch RM, *et al.* Enhanced brain activity may precede the diagnosis of Alzheimer's disease by 30 years. *Brain* 2006 ; 129 : 2908-22.

38. D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease : a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2003 ; 4 : 863-72.

39. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, *et al.* Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease : evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 7709-17.

40. Lockhart A. Imaging Alzheimer's disease pathology : one target, many ligands. *Drug Discov Today* 2006 ; 11 : 1093-9.

View publication stats