

Synopsis i neuro- og informationspsykologi (seminarhold: Klinisk neuropsykologi)

Vejleder: Anders Gade

# Hippocampus' rolle i amnestisk syndrom

Thomas Rune Nielsen

Københavns Universitet, Institut for Psykologi

December 2005

<b>1. INDLEDNING .....</b>	<b>2</b>
<b>2. AMNESTISK SYNDROM .....</b>	<b>3</b>
<b>3. HIPPOCAMPUS OG DEN MEDIALE TEMPORALLAP .....</b>	<b>4</b>
HIPPOCAMPUS' STRUKTUR .....	4
DEN HIPPOCAMPALE FUNKTION I DEKLARATIV HUKOMMELSE.....	6
<b>4. EN DYREMODEL FOR AMNESTISK SYNDROM .....</b>	<b>7</b>
<b>5. AMNESTISKE CASES.....</b>	<b>8</b>
<b>6. OPSUMMERING OG OVERGANG .....</b>	<b>9</b>
<b>LITTERATURLISTE .....</b>	<b>10</b>
REFERERET LITTERATUR.....	10
SUPPLERENDE LITTERATUR .....	12
<b>BILAG .....</b>	<b>FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.</b>
BILAG 1 .....	<b>FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.</b>
BILAG 2 .....	<b>FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.</b>

# 1. Indledning

Denne synopsis handler om hippocampus' rolle i amnestisk syndrom. Lige siden den første rapport om svær amnesi efter den bilaterale fjernelse af den mediale temporallap på patienten H.M. (Scoville & Milner, 1957), har en stor mængde forskning været rettet mod at karakterisere amnesiens natur og det hippocampale systems funktionelle rolle i hukommelse - både i mennesker og dyr. Denne forskning har gennem årene benyttet alle de tilgængelige metoder, herunder neuropsykologiske studier af patienter med hjerneskade og af dyr med eksperimentelle læsioner. (Cohen et al., 1999). På baggrund af opgavens omfang vil diskussionen være begrænset til kun at omfatte disse to forskningsretninger, da det er de mest relevante for problemstillingen.

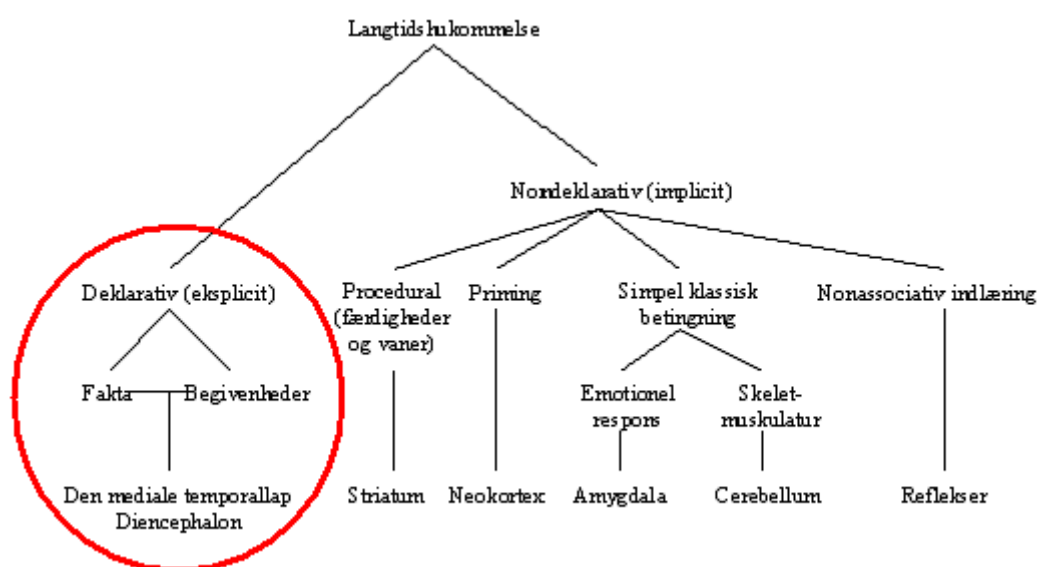
I dag ved vi, at amnestisk syndrom ikke kun optræder i forbindelse med operative indgreb, men også i forbindelse med en række andre neurale skader og sygdomme (Purves et al, 2001; Gade & Bruhn, 2004; Zola-Morgan et al., 1986). Det er derfor ikke ualmindeligt at møde amnestiske patienter i klinikken (Purves et al., 2001). Med den stigende levealder i vores kultur er specielt amnesi forbundet med Alzheimers sygdom hyppig. Opgavens problemformulering bliver derfor:

*Hvilken rolle har hippocampus i det amnestiske syndrom, og hvordan stemmer dette overens med de amnestiske symptomer i Alzheimers sygdom?*

For at besvare denne problemformulering vil det amnestiske syndrom og dets understøttende hukommelsessystem blive beskrevet i opgavens andet afsnit. Herefter vil hippocampus' struktur og funktion blive opridset i afsnit tre, da dette er væsentligt for diskussionen i de efterfølgende afsnit. I opgavens fjerde og femte afsnit diskuteres de fund fra dyrestudier med aber og case studier med amnestiske patienter, som understøtter hippocampus' centrale rolle i deklarativ hukommelse og amnestisk syndrom. Til sidst opsummeres opgavens pointer i afsnit seks, hvorefter der vil blive lagt op til den mundtlige fremstilling.

## 2. Amnestisk syndrom

*Amnestisk syndrom* er den kliniske betegnelse for en selektiv læsion af den episodiske indlæringssevne og langtidshukommelse, mens de øvrige hukommelsesaspekter og kognitive funktioner er helt eller relativt bevarede. Patienterne har som regel permanent anterograd amnesi for nyt materiale, såsom facts, episoder, ordlister, nye ansigter og hændelser, hvorfor nylige begivenheder ikke kan erindres. Den anterograde amnesi kan være suppleret med en retrograd amnesi, der strækker sig fra måneder til år før læsionens indtræden (Gade & Bruhn, 2004; Evans, 2003; Squire et al. 2004; Parkin, 2000).



**Figur 1** Taksonomi for langtidshukommelsens systemer med de specifikke hjernestrukturer, som er involverede i hvert system (gengivet fra Sweatt, 2004). Deklarativ (eksplicit) hukommelse refererer til bevidst genkaldte fakta og begivenheder og afhænger af den mediale temporallap. Nondeklarativ (implicit) hukommelse refererer til en samling af færdigheder og er uafhængig af den mediale temporallap (Poldrak & Packard, 2003). Nonassociativ indlæring inkluderer habituering og sensitisering.

*Figur 1* illustrerer, hvilken del af langtidshukommelsen, som er henholdsvis ramt (den røde cirkel) og bevaret ved amnestisk syndrom. Deklarativ hukommelse refererer til evnen til at huske tidligere personlige oplevelser (episodisk hukommelse) og evnen til at tilegne sig viden om og huske fakta om verden (semantisk hukommelse) (Suzuki & Clayton, 2000). En anden måde at klassificere amnestisk syndrom på er derfor ved en specifik læsion af den anterograde deklaratve langtidshukommelse (O'Carroll, 2004). Da denne klassifikation benyttes i størstedelen af den refererede litteratur, vil den benyttes i den resterende del af opgaven. Det

er dog væsentligt at pointere, at den episodiske amnesi i langt de fleste tilfælde er mere markant end den semantiske, hvorfor denne klassifikation kan være problematisk.

I figur 1 antydes det, at det neurale grundlag for deklarativ hukommelse bl.a. skal findes i den mediale temporallap. Denne struktur beskrives i opgavens følgende afsnit.

### 3. Hippocampus og den mediale temporallap

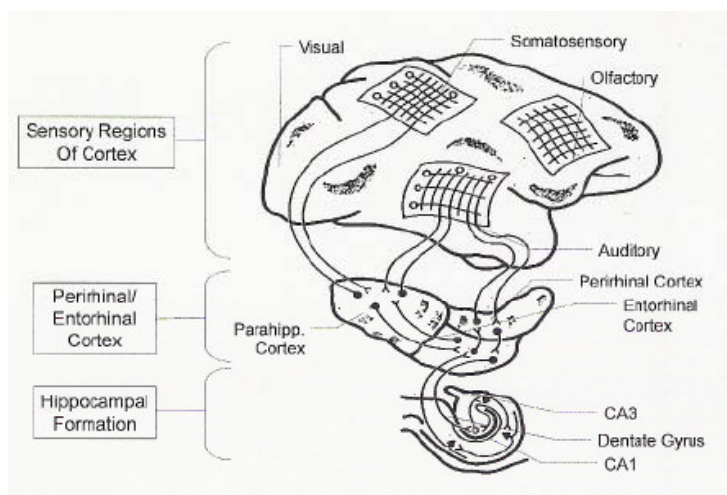
I 1960'erne beskrev anatomen H. Chandler Elliot hippocampus som ”quite archaic and vestigial, possibly concerned with primitive feeding reflexes no longer emergent in man” (her i Kolb & Whishaw, 2003, p. 461). Selvom denne struktur kan synes uanselig i forhold til andre hjernestrukturer, spiller den i dag en markant rolle i diskussionen af hukommelse.

#### *Hippocampus' struktur*

Hippocampus er en del af den mediale temporallap (MTL) og kan anatomisk opdeles i to gyri: Gyrus hippocampus, der også kaldes cornu ammonis, og den nedenfor liggende gyrus dentatus (Moos & Møller, 2002). Disse refereres sammen med subiculum samlet til som den *hippocampale formation* (Moos & Møller, 2002, Sweatt, 2004). Tilstødende kortikale områder – entorhinal, perirhinal og parahippocampal cortex – synes også at spille en væsentlig rolle i hukommelsesprocesser. De refereres samlet til som den *parahippocampale region* (Cohen et al., 1999).

En anden væsentlig distinktion findes mellem termen den *hippocampale region* og termen det *hippocampale system*. Termen det hippocampale system referer til hippocampus og anatomisk relaterede strukturer i MTL, hvorimod termen den hippocampale region er en funktionel enhed, som består af det entorhinale område, gyrus dentatus, cornu ammonis og subiculum (ibid.).

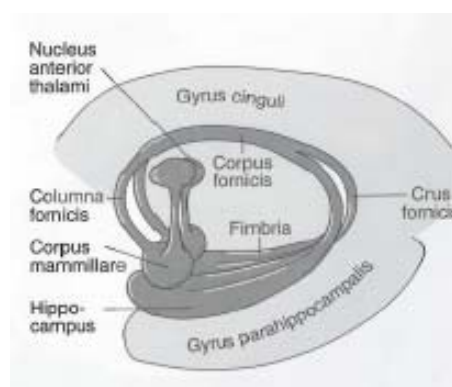
**Figur 2** Centralnervesystemets hippocampale forbindelser. Illustration af forbindelserne fra de sensoriske cortex til den hippocampale formation via perirhinal og entorhinal cortex (gengivet fra Sweatt, 2004).



Sensorisk information fra de forskellige kortikale områder ledes til hippocampus via perirhinal og entorhinal cortex, to kortikale områder, der anatomisk er lokaliseret i hippocampus' umiddelbare omgivelser i temporallappen (jf. figur 2) (Sweatt, 2004). Output fra perirhinal og entorhinal cortex projiceres derefter til den hippocampale formation via de perforante fibre (Moos & Møller, 2002, Sweatt, 2004).

Hippocampus kan opdeles i fire anatomiske underområder: CA1, CA2, CA3 og CA4. Områderne CA1 og CA3 er de største og nemmeste at identificere. De dominerende celler i CA områderne er pyramideceller. De udgør omkring 90% af alle neuroner i den hippocampale formations CA områder (Sweatt, 2004). Pyramidecellerne i CA1 udgør hippocampus' output neuroner. Deres axoner er glutaminerge, og det er via disse axoner, at information forlader cornu ammonis. Axonerne fra CA1 projicerer hovedsagelig til andre dele af den hippocampale formation og entorhinal cortex (ibid.). Via nervebundet fornix har den hippocampale formation forbindelse til corpora mammillare, nucleus anterior i thalamus og gyrus cingularis. Via nervebundet cingulum, der løber gennem gyrus cingularis, og gyrus parahippocampalis er der igen forbindelse tilbage til den hippocampale formation. Disse forbindelser danner den *Papez'ske neuronring* (Moos & Møller, 2002).

**Figur 3** Strukturer i Papez's neuronring (gengivet fra Moos & Møller, 2002).



Hippocampus er altså en struktur i MTL, som er stærkt forbundet med de omkringliggende entorhinale, perirhinale og parahippocampale områder, og dermed store dele af cortex og strukturer dybere i hjernen. Derfor kan det også være svært at vurdere, hvorvidt patienters hukommelsesproblemer skyldes en skade i selve hippocampus, en skade i dennes forbindelser, eller i de tilstødende strukturer (ibid.). Denne problemstilling danner grundlag for forskellige teorier for den hippocampale funktion i deklarativ hukommelse.

### ***Den hippocampale funktion i deklarativ hukommelse***

Hippocampus' nøjagtige funktionelle rolle er et kontroversielt emne som fortsat er til debat. Ifølge Suzuki og Clayton (2000) findes der to overordnede teorier for den hippocampale funktion i deklarativ hukommelse.

Ifølge den *episodiske teori* har hippocampus en specifik funktion i episodisk hukommelse, hvorimod den omkringliggende korteks (entorhinal, perirhinal og parahippocampal korteks) har en afgørende rolle i semantisk hukommelse. Denne teori bygger hovedsageligt på tre cases, der alle pådrog sig hippocampale læsioner tidligt i livet. Disse patienter beskrives som havende væsentlig svækkelse af den episodiske hukommelse men relativt bevaret semantisk hukommelse (Vargha-Khadem et al., 1997). Ifølge denne teori vil en skade i hippocampus resultere i en selektiv skade i episodisk hukommelse, hvorimod en skade i det semantiske (kortikale) system skader både semantisk og episodiske hukommelse (Suzuki & Clayton, 2000).

Den *relationelle teori* synes imidlertid at være den dominerende teori i litteraturen. Ifølge den er hippocampus kritisk involveret i at sammenbinde hukommelsesspor eller relationel hukommelse (Eichenbaum, 2004). Hippocampus understøtter opbygningen af relationelle repræsentationer mellem multimodale stimuli, hvilket gør det muligt at sammenkoble elementer fra forskellige oplevelser eller begivenheder. Dermed bidrager de individuelle strukturer i MTL til mange aspekter af deklarativ hukommelse, herunder både episodisk og semantisk hukommelse (Cohen et al., 1999, Suzuki & Clayton, 2000).

Denne teori bygger på fund fra dyrestudier (Sweatt, 2004, Suzuki & Clayton, 2000) og skanningsstudier (Cohen et al., 1999).

Selvom de to teorier er uenige om den parahippocampale regions rolle i deklarativ hukommelse, lægger de begge altså vægt på hippocampus' specifikke rolle i episodisk hukommelse.

At MTL er et afgørende neuralt substrat for deklarativ hukommelse stammer bl.a. fra dyrestudier og studier af amnestiske cases.

## 4. En dyremodel for amnestisk syndrom

I løbet af de sidste to årtier har arbejdet med ikke-menneskelige primater resulteret i etableringen af en dyremodel for amnesi og i identifikationen af det system af strukturer i MTL, som er essentielle for deklarativ hukommelse (Alvarez-Royo et al., 1992).

Udviklingen af denne dyremodel begyndte med, at man lavede bilaterale læsioner af temporallappen, som tilnærmede sig skaden, som den amnestiske patient H.M. var udsat for (Mishkin, 1978; Squire & Zola-Morgan, 1988). Dette er blevet kaldt en H<sup>+</sup>A<sup>+</sup> læsion. 'H' refererer til hippocampus, 'A' refererer til amygdala og '+' til de kortikale områder omkring hippocampus og amygdala (Zola-Morgan et al., 1993). H<sup>+</sup>A<sup>+</sup> læsionen i aber reproducerede mange af de væsentlige hukommelsesproblemer som blev observeret hos patienten H.M. og andre amnestiske patienter (jf. afsnit 5). Ligesom amnestiske patienter var aberne alvorligt svækkede i en række hukommelsestests men havde bevaret evne til at tilegne sig og opretholde færdigheder (Zola-Morgan & Squire, 1985, Alvarez-Royo et al., 1992).

Siden disse første studier har forskere systematisk undersøgt effekten af at lædere forskellige strukturer i MTL. Studierne er baserede på disse læsioners forringelse af abernes præstation i specielt *delayed non-match to sample* testen, hvilket er en test af abernes genkendelseshukommelse. Aben præsenteres for en serie af objekter (*sample*). Efter *delays* af varierende længde skal aben vælge mellem disse objekter og nye. Aben belønnes (med mad) for at vælge de nye objekter (*non-match*) (Kolb & Whishaw, 2003).

I modsætning til Mishkins oprindelige hypotese om, at både amygdala og hippocampus er involverede i, og nødvendige for, at udføre denne type hukommelsestest (Mishkin, 1978), har efterfølgende studier imidlertid vist, at amygdala skader ikke *alene* kompromitterer abernes evne til at udføre testen (Zola-Morgan et al., 1989b).

Skader begrænset til den hippocampale region (H) er nok til at forårsage signifikant forringelse af abernes præstation i testen (Alvarez et al., 1995; Beason-Held et al., 1999; Zola-Morgan & Squire, 1986; Zola-Morgan et al., 1992). Men abernes præstation i testen bliver dårligere jo flere strukturer i den mediale temporallaps hukommelsessystem, der skades. F.eks. hvis den hippocampale region plus den omkringliggende entorhinale og parahippocampale korteks læderes (H<sup>+</sup>) (Mishkin, 1978, Alvarez et al., 1994, Alvarez et al.,

1995, Zola-Morgan & Squire, 1986, Zola-Morgan et al., 1989a), eller endnu værre, hvis den hippocampale region plus alle de omkringliggende kortikale regioner, altså perirhinal, entorhinal og parahippocampal cortex ( $H^{++}$ ) læderes (Zola-Morgan et al., 1993).

Evidensen fra disse studier understøtter altså kraftigt hippocampus' og de omkringliggende kortikale strukturers centrale rolle i episodisk hukommelse.

I næste afsnit vil evidensen for hippocampal involvering i hukommelse, som stammer fra amnestiske cases, blive diskuteret. Denne diskussion er et vigtigt supplement til læsionsstudierne, da yderligere hukommelsesproblemer, som ikke umiddelbart registreres i dyremodellen, kunne være til stede.

## 5. Amnestiske cases

Utallige casestudier af amnestiske patienter er blevet udført i løbet af de sidste 100 år (Zola-Morgan et al., 1986). Nogle få udvalgte vil blive beskrevet her.

I 1957 beskrev Scoville og Milner patienten **H.M.**, som havde svær anterograd og lettere retrograd amnesi efter et operativt indgreb, hvor MTL var blevet fjernet bilateralt. Et nyligt MRI studie har afsløret, at H.M.'s læsion er bilateralt symmetrisk og begrænset til cortex ved MTL, det amygdaloide kompleks, entorhinal cortex og kun halvdelen af den rostrocaudale del af den hippocampale formation (Corkin et al., 1997; Purves et al., 2001). Dermed antyder casen H.M., at den mediale temporallap er involveret i hukommelse. Men det kan ikke bestemmes om hukommelsesproblemerne skyldes den hippocampale læsion alene, eller om den skyldes en læsion af både hippocampus og de omkringliggende områder.

Et andet amnestisk casestudie giver større indsigt i relationen mellem udbredelsen af læsionen i MTL og sværhedsgraden af amnesien. I 1986 rapporterede Zola-Morgan *et al.* om den amnestiske patient **R.B.** R.B. udviklede hukommelsesproblemer i 1978, da han som 52 årig var ude for en iskæmisk episode. I de fem år før sin død udviste R.B. moderat anterograd amnesi, med fravær af andre kognitive dysfunktioner. Efter hans død afslørede en histologisk undersøgelse af hans hjerne en velafgrænset bilateral læsion, der var begrænset til den rostrocaudale del af hippocampus's CA1 område. Mindre patologi blev fundet i venstre globus pallidus, højre gyrus postcentralis og venstre capsula interna, men



hukommelsesproblemerne kunne ikke på fornuftig vis tilskrives dette (Zola-Morgan et al., 1986).

Rempel-Clower *et al.* (1996), har beskrevet tre amnestiske cases, G.D., L.M. og W.H., som alle havde læsioner, der omfattede den hippocampale formations CA1 område.

Ligesom R.B. havde patienten **G.D.** en bilateral læsion, som primært var begrænset til hippocampus' CA1 område, hvilket førte til moderat anterograd amnesi og svag retrograd amnesi. Patienten **L.M.** havde mere udbredt bilateral læsion af den hippocampale formation, hvilket involverede de hippocampale CA områder, gyrus dentatus og et begrænset omfang af celledød i entorhinal cortex. Ligesom R.B. og G.D. havde L.M. moderat anterograd amnesi. Men han havde sværere og mere vidtrækkende retrograd amnesi, der strakte sig mindst 15 år tilbage. Denne amnesi var temporalt gradueret, således at erindringer tæt på læsionstidspunktet huskedes dårligere end erindringer længere tilbage. Patienten **W.H.** havde mere distribueret skade af den hippocampale formation, hvilket involverede alle de hippocampale CA områder, gyrus dentatus, subiculum og entorhinal cortex's lag III, V og VI. W.H. havde sværere anterograd amnesi end nogen af de andre patienter, og han havde også lang temporalt gradueret retrograd amnesi strækkende sig mindst 25 år tilbage.

Sammen med de rapporterede fund fra R.B understøtter fundene fra patienterne G.D., L.M. og W.H. altså kraftigt teorien om, at den hippocampale formation er vigtig for hukommelse.

På baggrund af disse, og mange andre, cases kan det konkluderes, at læsioner begrænset til hippocampus CA1 område er nok til at forårsage moderat anterograd amnesi, og at bilaterale læsioner i og omkring hippocampus, men stadig begrænset til den hippocampale region, kan forårsage sværere anterograd amnesi. Disse konklusioner stemmer overens med de tidligere beskrevne fund fra læsionsstudier med aber. Case studierne viser imidlertid også, at bilaterale læsioner begrænset til den hippocampale region kan forårsage vidtrækkende temporalt gradueret retrograd amnesi, strækkende sig 15 eller flere år tilbage.

## **6. Opsummering og overgang**

I denne opgave er hippocampus' rolle i det amnestiske syndrom blevet diskuteret ud fra fundene fra læsionsstudier med aber og amnestiske cases. Fra case studierne ved vi, at syndromets primære symptom er en læsion af den anterograde deklarative hukommelse, og at

dette ofte vil være fulgt af en varierende grad af retrograd amnesi. Læsionsstudierne med aber har været med til underbygge den mediale temporallap, specielt hippocampus, som et neuralt korrelat for denne type hukommelse.

På baggrund af de beskrevne fund bag det amnestiske syndrom vil jeg i den mundtlige del diskutere, hvorvidt syndromet kan forklare amnesien, som er forbundet med Alzheimers sygdom.

## Litteraturliste

### Refereret litteratur

#### Pensum litteratur

Gade, Anders & Bruhn, Peter (2004) *Neuropsykologiske Dysfunktioner: I: Paulsen, O. B., Gjerris, F. & Sørensen, P. S. (Eds.) Klinisk Neurologi og Neurokirurgi. 4. udgave. FADL.*

Kolb, Bryan & Whishaw, Ian Q. (2003) *Memory: I: Fundamentals of Human Neuropsychology. 5. udgave. Worth Publishers.*

O'Carroll, Ronan (2004) *The clinical presentation of neuropsychiatric disorders: I: Halligan, Peter W., Kischka, Udo & Marshall, John C. (Eds.) Handbook of Clinical Neuropsychology. Oxford University Press.*

#### Selvvalgt litteratur

Alvarez-Royo, Pablo, Stuart Zola-Morgan & Squire, Larry R. (1992) Impairment of long-term memory and sparing of short-term memory in monkeys with medial temporal lobe lesions: a response to Ringo. *Behavioral Brain Research, 52(1), 1-5.*

6 sider.

Alvarez, Pablo, Zola-Morgan, Stuart & Squire, Larry (1994) The animal model of human amnesia: long-term memory impaired and short-term memory intact. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 5637-5641.*

5 sider.

Alvarez, Pablo, Zola-Morgan, Stuart, & Squire, Larry (1995) Damage Limited to the Hippocampal Region Produces Long-Lasting Memory Impairment in Monkeys. *Journal of Neuroscience, 15, 3796-3807.*

12 sider.

Beason-Held, Lory L., Rosene, Douglas L., Killiany Ronald J. & Moss, Mark B. (1999) Hippocampal formation lesions produce memory impairment in the rhesus monkey. *Hippocampus, 9(5), 562-574.*

13 sider.

Cohen, N., Ramzy, C., Hu, X., Tamaso, H., Strupp, J., Erhard, P., Anderson, P. & Urgubil, K. (1994) Hippocampal activation in fMRI evoked by demand for declarative memory-based binding of multiple streams of information. *Soc. Neurosci. Abstr., 20, 1290.*

1 side.

Cohen, Neal J., Ryan, Jennifer, Hunt, Caroline, Romine, Lorene, Wszalek, Tracey & Nash, Courtney (1999) Hippocampal System and Declarative (Relational) Memory: Summarizing the Data From Funktional Neuroimaging Studies. *Hippocampus, 9, 83-98.*

16 sider.

Corkin, Suzanne., Amaral, David G., Gonzalez, R. Gilberto, Johnson, Keith A., & Bradley, Hyman T. (1997) H.M.'s Medial Temporal Lobe Lesion: Findings from Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience, 17(10), 3964-3979.*

- 16 sider.
- Evans, Jonathan J. (2003) Disorders of Memory: I: Goldstein, Laura H. & McNeil, Jane E. (Eds.) Clinical Neuropsychology. A Practical Guide to Assessment and Management for Clinicians. Wiley.  
22 sider.
- Henke, Katharina, Buck, Alfred, Weber, Bruno & Gregor W., Heinz (1997) Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus*, 7, 249-256.  
8 sider.
- Mishkin, M (1978) Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273, 297-298.  
3 sider.
- Moos, Torben & Møller, Morten (2002) Telencephalon: I: Basal neuroanatomy. FADL.  
33 sider.
- Parkin, Alan J. (2000) The Structure and Mechanisms of Memory: I: Rapp, Brenda (Eds.) The Handbook of Cognitive Neuropsychology. What Deficits Reveal About the Human Mind. Psychology Press.  
24 sider.
- Poldrack, Russell A. & Packard, Mark G. (2003) Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*, 41, 245-251.  
7 sider.
- Purves, Dale, Augustine, George J., Fitzpatrick, David, Katz, Lawrence C., LaMantia, Anthony-Samuel, McNamara, James O. & Williams, Mark S. (Eds.) (2001) Human Memory: I: Neuroscience, 2. udgave. Sinauer.  
17 sider.
- Rempel-Clower, Nancy L., Zola, Stuart M., Squire, Larry R. & Amaral, David G. (1996) Three Cases of Enduring Memory Impairment after Bilateral Damage Limited to the Hippocampal Formation. *Journal of Neuroscience*, 16(16), 5233-5255.  
24 sider.
- Scoville, William Beecher & Milner, Brenda (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.  
11 sider.
- Squire, Larry R. & Zola-Morgan, Stuart (1988). Memory: Brain Systems and Behavior. *Trends in Neuroscience*, 11(4), 170-175.  
6 sider.
- Squire, Larry R., Stark, Craig E. L. & Clark, Robert E. (2004) The Medial Temporal Lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306.  
28 sider.
- Suzuki, Wendy A. & Clayton, Nicola S. (2000) The hippocampus and memory: a comparative and ethological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 768-773.  
6 sider.
- Sweatt, David J. (2004) Hippocampal function in cognition. *Psychopharmacology*, 174, 99-110.  
12 sider.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connely, A., Van Paesschen, W. & Mishkin, M. (1997) Differential Effects of Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory. *Science*, 277, 376-280.  
5 sider.
- Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. (1985). Medial temporal lesions in monkeys impair memory on a variety of tasks sensitive to human amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 99, 22-34.  
13 sider.
- Zola-Morgan, Stuart, Squire, Larry R. & Amaral, David G. (1986). Human Amnesia and the Medial Temporal Region: Enduring Memory Impairment Following a Bilateral Lesion Limited to Field CA1 of the Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 6(10), 2950-2967.  
18 sider.
- Zola-Morgan, Stuart, Squire, Larry & Amaral, David (1989a) Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *Journal of Neuroscience*, 9, 897-912.  
16 sider.
- Zola-Morgan, Stuart, Squire, Larry R. & Amaral, David (1989b) Lesions of the amygdala that spare adjacent cortical regions do not impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, 9, 1922-1936.  
15 sider.

Zola-Morgan, Stuart, Squire, Larry R., Rempel, Nancy L., Clower, Robert P. & Amaral, David (1992). Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 12, 2582-2596.

15 sider.

Zola-Morgan, Stuart, Squire, Larry R., Clower, Robert P. & Rempel, Nancy L. (1993). Damage to the perirhinal cortex exacerbates memory impairment following lesions to the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, 13(1), 251-265.

15 sider.

#### Supplerende litteratur

Aggleton, John P. & Pearce, John M. (2001) Neural systems underlying episodic memory: insights from animal research. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 356, 1467-1482.

16 sider.

Braak, Heiko & Braak, Eva (1999) Neuropathological stages in Alzheimer's disease: I: de Leon, Mony J. (ed.) *An Atlas of Alzheimer's Disease*. Parthenon.

18 sider.

Braak, Heiko & Braak, Eva (1995) Staging of Alzheimer's Disease-Related Neurofibrillary Changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271-284.

14 sider.

Chertkow, Howard (2002) Mild cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology*, 15, 401-407.

7 sider.

Chételat, Gaël, Desgranges, Béatrice, de la Sayette, Vincent, Viader, Fausto, Berkouk, Karim, Landeau, Brigitte, Lalevée, Le Doze, Francois, Dupuy, Benoit, Hannequin, Didier, Baron, Jean-Claude & Eustache, Francis (2003) Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain*, 126, 1955-1967.

13 sider.

Chong, Mai Sian & Sahadevan, Suresh (2005) Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurology*, 4, 576-579.

4 sider.

Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buée, L., Watzel, A., Vermersch, P., Ghzali, F., Fallet-Bianco, C., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H. & Di Menza, C. (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 248-253.

6 sider.

Devenand, Davangere, P., Habeck, Christian G., Tabert, Matthias, H., Scarmeas, Nikolaos, Pelton, Gregory H., Moeller, James R., Mensh, Brett D., Tarabula, Tyler, Van Heertum, Ronald L. & Stern, Yaakov (2005) PET Network Abnormalities and Cognitive Decline in Patients with Mild Cognitive Impairment.

*Neuropsychopharmacology*, 1-8.

8 sider.

Esiri, Margaret M. (2001) The neuropathology of Alzheimer's disease: I: Dawbarn, David & Shelley, Allen J. (eds) *Neurobiology of Alzheimers Disease*. Oxford University Press.

21 sider.

Geschwind, Norman & Kaplan, Edith (????) A human cerebral disconnection syndrome. A preliminary report. *????* 675-685.

11 sider.

Jeffries, Suzanne & Burns Alistair (2001) Clinical assesment of Alzheimer's disease: I: Dawbarn, David & Shelley, Allen J. (eds) *Neurobiology of Alzheimers Disease*. Oxford University Press.

14 sider.

Karas, G. B., Scheltens, P., Rombouts, S. A. R. B., Visser, P. J., van Schijndel, R. A., Fox, N. C. & Barkhof, F. (2004) Global and local grey matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 23, 708-716.

9 sider.

Minoshima, Satoshi, Giordani, Bruno, Berent, Stanley, Frey, Kirk A., Foster, Norman L. & Kuhl, David E. (1997) Metabolic Reduction in the Posterior Cingulate Cortex in Very Early Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, 42, 85-94.

10 sider.

Nestor, Peter, Fryer, Tim D. & Hodges, John R. (In press) Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage*, xx, xxx-xxx.

12 sider.

- Purves, Dale, Augustine, George J., Fitzpatrick, David, Katz, Lawrence C., LaMantia, Anthony-Samuel, McNamara, James O. & Williams, Mark S. (Eds.) (2001) *Emotions: I: Neuroscience*, 2. udgave. Sinauer. 20 sider.
- Ranganath, Charan, Heller, Aaron, Cohen, Michael X., Brozinsky, Craig J. & Rissman, Jesse (2005) Functional Connectivity With the Hippocampus During Successful Memory Formation. *Hippocampus*, 15, 997-1005. 9 sider.
- Saito, Kozue, Kimura, Kazumi, Minematsu, Kazuo, Shiraishi, Atsushi & Nakajima, Makoto (2003) Transient global amnesia associated with an acute infarction in the retrosplenium of the corpus callosum. *Journal of the Neurological Sciences*, 210, 95-97. 3 sider.
- Stark, Craig E. L. & Squire, Larry R. (2000) Recognition memory and familiarity judgments in severe amnesia: No evidence for a contribution of repetition priming. *Behavioral Neuroscience*, 114(3), 459-467. 8 sider.
- Stefanacci, Lisa, Buffalo, Elisabeth A., Schmolck, Heike & Squire, Larry R. (2000) Profound Amnesia After Damage to the Medial Temporal Lobe: A Neuroanatomical and Neuropsychological Profile of Patient E. P. *The Journal of Neuroscience*, 20(18), 7024-7036. 13 sider.
- Valenstein, E., Bowers, D., Verfaellie, M. Heilman, K. M., Day, A. & Watson, R. T. (1987) Retrosplenial amnesia. *Brain*, 110(6), 1631-1646. 16 sider.
- Vargha-Khadem, Faraneh, Gadian, David G. & Mishkin, Mortimer (2001) Dissociations in cognitive memory: the syndrome of developmental amnesia. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 256, 1435-1440. 6 sider.
- Vogel, Asmus, Gade, Anders, Stockholm, Jette & Waldemar, Gunhild (2005) Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 75-81. 6 sider.
- I alt: 612 sider.