

Amnesi og herpes simplex encefalitt: En studie med diffusion tensor imaging og hjernemorfometri

Håkon Grydeland



Hovedoppgave levert til graden Cand. Psychol.

Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

April 2009

Sammendrag

Forfatter: Håkon Grydeland

Tittel: Amnesi og herpes simplex encefalitt: En studie med diffusion tensor imaging og hjernemorfometri

Veiledere: Professor Anders M. Fjell og professor Kristine B. Walhovd

Bakgrunn: Anterograd amnesi karakteriseres av svikt i evnen til å danne nye minner, og kan forårsakes av bilaterale lesjoner i de mediale temporallappene (MTL). Herpes simplex encefalitt (HSE) kan føre til lesjoner i MTL som er synlige ved konvensjonell hjerneavbildning, og anterograd amnesi. Nye analysemetoder av strukturell hjerneavbildning kan avdekke mer subtile skader og gi viktig informasjon om det anatomiske grunnlaget for amnesi. I denne studien ble hvit- og gråsubstans kontralateral for unilateral MTL-lesjon forårsaket av HSE, undersøkt ved hjelp av diffusion tensor imaging (DTI) og hjernemorfometri. **Metoder:** Fem tidligere HSE-pasienter (1 kvinne, gjennomsnittsalder = 33 år, SD = 5 år) og 51 friske kontroller (30 kvinner, gjennomsnittsalder = 33 år, SD = 5 år) gjennomgikk DTI, strukturell magnetisk resonanstomografi (MR) og nevropsykologisk testing. Forskjeller mellom gruppene i fraksjonell anisotropi (FA), kortikal tykkelse og subkortikalt volum, samt i prestasjon på tester relatert til ulike kognitive funksjoner, ble analysert. Strukturelle mål fra regioner som viste endringer hos de tidligere HSE-pasientene, ble korrelert med skårer fra en verbal hukommelsesoppgave i kontrollgruppen. **Resultater:** Hos de tidligere HSE-pasientene ble redusert FA observert i kontralateral hemisfære, i fiberbaner relatert til MTL og hukommelse, sammenlignet med kontrollgruppen. Betydelig svikt i både verbal og visuospatial hukommelse ble også avdekket. FA i fiberbaner som viste gruppeforskjeller, korrelerte positivt med skårer på deltester av verbal hukommelse i kontrollgruppen. Ingen gruppeforskjell ble observert i kortikal tykkelse, mens subkortikalt volum viste inkonsistente forskjeller. **Konklusjon:** DTI-mål indikerte redusert mikrostrukturell integritet i antatt uaffektete områder relatert til MTL og hukommelse, i en gruppe med tidligere HSE-pasienter. Korrelasjonsanalyser kan tyde på nevrokognitive effekter av forskjeller i diffusjonsmønster i de samme områdene, og det er mulig at endrede mikrostrukturelle forhold kan ha bidratt til amnesien hos de tidligere HSE-pasientene.

Forord

Datainnsamlingen foregikk i perioden fra oktober 2007 til januar 2009, tilknyttet prosjektet *Forståelse av hukommelsesproblemer: Kartlegging av nevrokognitive, elektrofysiologiske og morfometriske korrelater til spesifikke skader i mediale temporale hjerneområder*, ledet av professor Anders M. Fjell og professor Kristine B. Walhovd. Jeg har vært sentralt involvert i samtlige faser, inkludert planlegging og formulering av forskningsspørsmål, rekruttering av deltagere, gjennomføring av undersøkelsene, preprosessering av MR-bilder, bearbeiding og statistiske analyser av alle data.

En rekke personer har gitt verdifulle bidrag til oppgaven. Jeg er særlig takknemlig overfor mine veiledere, professor Anders M. Fjell og professor Kristine B. Walhovd, både for muligheten til å arbeide med dette prosjektet, og for all hjelp de siste årene. Deres bidrag kan ikke overvurderes. En spesiell takk rettes også til stipendiat Lars T. Westlye som har utført flere nevropsykologiske undersøkelser, og assistert brorparten av MR-undersøkelsene, i kontrollgruppen, i tillegg til å alltid ha vært tilgjengelig med et hjelpende hode i det daglige arbeidet. Elin Western har også utført flere nevropsykologiske undersøkelser i kontrollgruppen.

Ved Ullevål Universitetssykehus har sjefpsykolog Øyvind Sundseth ved Nevropsykologisk avdeling vært svært betydningsfull både for rekruttering av tidligere pasienter og tilrettelegging av den nevropsykologiske undersøkelsen. Avdelingsoverlege Vidar Ormaasen ved Infeksjonsmedisinsk avdeling har også vært helt essensiell i arbeidet med rekruttering av tidligere pasienter. Avdelingsoverlege Elisabeth Celius Gulowsen, overlege Finn Ø. Rasmussen, overlege Chantal Tallaksen, lege Jorulf Aasen, lege Morten A. Horn, alle ved Nevrologisk avdeling, har også hjulpet til i rekrutteringsarbeidet.

Takk til Norges Forskningsråd og Psykologisk Institutt ved UiO, for studentstipend fra og med høsten 2007 til og med våren 2009.

Til slutt en stor takk alle deltagerne, særlig til de tidligere pasientene, som har deltatt i studien!

Oslo, 25. 04. 2009

Håkon Grydeland

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	2
Forord	3
Innholdsfortegnelse	4
Introduksjon	5
Mediale temporallapper spiller en avgjørende rolle for episodisk hukommelse	5
Herpes simplex encefalitt (HSE) kan føre til hjerneskader og amnesi	6
Diffusion tensor imaging (DTI) kan avdekke subtile skader i hjernens hvitsubstans.....	7
Hjernemorfometri er relatert til episodisk hukommelse	9
Rasjonale og forskningsspørsmål.....	10
Metode	12
Utvalg	12
MR-avbildningsparametre.....	16
DTI-preprosessering og -analyser	16
Morfometrisk preprosessering og analyser	20
Statistiske analyser	22
Resultater	24
Nevropsykologi	24
DTI	26
Kortikal tykkelse	30
Subkortikalt volum.....	30
Struktur/funksjon-korrelasjoner	32
Diskusjon	33
H1: Betydelig og selektiv svikt i verbal og visuospatial hukommelse	33
H2: Redusert mikrostrukturell integritet i hvitsubstans kontralateralt for unilateral MTL-lesjon	35
H3: Tynnere korteks og lavere subkortikalt volum kontralateralt for unilateral MTL-lesjon	44
H4: Regioner som viser strukturelle endringer hos de tidligere HSE-pasientene, er relatert til hukommelsesfunksjoner i kontrollgruppen.....	46
Amnesi i HSE-gruppen i lys av strukturelle gruppeforskjeller i kontralateral hemifære.....	48
Referanser	53
Appendiks	73

Introduksjon

Mediale temporallapper spiller en avgjørende rolle for episodisk hukommelse

Episodisk hukommelse referer til evnen til å bevisst huske personlige hendelser og erfaringer fra fortiden, og er blant annet avhengig av integriteten til de mediale temporallappene (MTL; hippocampus-regionen, og entorhinal-, perirhinal- og parahippocampal korteks) (Squire, Stark, & Clark, 2004; Squire, Wixted, & Clark, 2007). Lesjonsstudier har vist hvordan bilaterale lesjoner i MTL kan føre til svikt i evnen til å danne nye episodiske minner, med en ellers relativt intakt kognitiv fungering; et fenomen kjent som anterograd amnesi (Scoville & Milner, 1957; Stefanacci, Buffalo, Schmolck, & Squire, 2000). Alvorlig hukommelsessvikt hos aper med bilateral MTL-lesjon støtter dette (Zola-Morgan, Squire, & Ramus, 1994), i likhet med funksjonelle hjerneavbildningsstudier som har observert MTL-aktivitet ved hukommelsesoppgaver (Nyberg, McIntosh, Houle, Nilsson, & Tulving, 1996; Stern et al., 1996). Vansker med tilegnelsen og gjenhenting av ny informasjon er også det første og tydeligste tegnet ved Alzheimers sykdom (AD), noe som særlig relateres til patologiske endringer i MTL-strukturer tidlig i sykdomsforløpet (Albert, 1997).

MTL-strukturer antas å inngå i et større episodisk hukommelsesnettverk (Buckner, 2004; Cabeza & Nyberg, 2000). Anatomiske studier hos aper har vist at strukturene i MTL har rike forbindelser med parietale og frontale områder (Insausti, Amaral, & Cowan, 1987; Kobayashi & Amaral, 2003; Lavenex, Suzuki, & Amaral, 2002; Suzuki & Amaral, 1994). Både lesjons- og funksjonelle hjerneavbildningsstudier har relatert hukommelsesfunksjon til disse områdene (Buckner et al., 1995; Buckner & Wheeler, 2001; Gershberg & Shimamura, 1995; Shannon & Buckner, 2004; Wagner, Shannon, Kahn, & Buckner, 2005). I tillegg kan også skader i thalamus og mammilærkroppene, med forbindelser til både MTL og frontale områder, resultere i anterograd amnesi (Aggleton & Brown, 2006; Vann & Aggleton, 2004).

Skadestudier er avgjørende for å bestemme hvilke strukturer som er nødvendige for opprettholdelsen av en kognitiv funksjon, mens funksjonelle hjerneavbildningsteknikker kun kan vise hvilke strukturer som vanligvis er involvert (Fellows & Farah, 2005). I følge Stephen Rao, en av pionerene innen funksjonell MR-forskning, ville vi basert på funksjonell MR-avbildning alene aldri forstått at mediale temporallapper spiller en så viktig rolle for hukommelse (foredrag på INS-konferanse i Stockholm i 2002). Moderne metoder for analyse av strukturelle MR-bilder gjør at vi nå har større muligheter for å indentifisere og å lokalisere

subtile hjerneskaner enn tidligere, noe som potensielt kan øke nytten av lesjonsstudier ytterligere, og slik øke vår kunnskap om det anatomiske grunnlaget for kognitive funksjoner. I denne oppgaven vil jeg bruke nye analysemetoder av MR-bilder for å undersøke det anatomiske grunnlaget for amnesi i en gruppe pasienter med unilaterale temporallappsskader og alvorlig amnesi som følge av herpes simplex encefalitt (HSE). Fokus vil være på om hjerneområder som ser friske ut på konvensjonelle MR-bilder likevel viser avvik i forhold til en kontrollgruppe av friske personer, og om disse avvikene i så fall kan bidra til å forklare disse pasientenes amnesi.

Herpes simplex encefalitt (HSE) kan føre til hjerneskaner og amnesi

HSE er den vanligste formen for sporadisk, dødelig encefalitt med en forekomst på 2-4 personer per million i året (Hjalmarsson, Blomqvist, & Skoldenberg, 2007; Skoldenberg et al., 1984). HSE forårsakes av herpes simplex virus type 1 (HSV-1) i nesten samtlige tilfeller (Whitley, 2006). Standard for å fastslå HSE-diagnose er påvisning av HSV DNA i cerebrospinalvæske (CSF) ved polymerasekjedereaksjon (PCR) (Lakeman & Whitley, 1995). Det kliniske bildet ved HSE er spontan og rask utvikling av feber, hodepine, forvirring og epileptiske anfall (Baringer, 2008). Patogenesen i HSE er uklar, men en framtrædende hypotese er spredning av viruset via nervus olfactorius (Esiri, 1982; Johnson, Olson, & Buescher, 1968). HSE resulterer i akutt inflammasjon, kongestion og/eller hemorragi (Whitley, 2006). Alle cellulære elementer affekteres, særlig nevroner, astrocytter og oligodendrocytter (Baringer, 2008). Dette betyr at både grå og hvit substans i hjernen kan bli skadet. I affisert hjernevev kan det i tillegg til direkte virus-medierte vevsskader antas at immun-medierte sekundære mekanismer spiller en rolle i generering av strukturelle skader (Meyding-Lamade et al., 1999). I alvorlige tilfeller er patologien relativt stereotyp, bestående av nekrotiserende prosesser i de mediale og inferiore temporallappene (inkludert hippocampus, parahippocampale områder og amygdala), og senere i subfrontale regioner og insula (Baringer, 2008). Ofte ses også affeksjon i gyrus cinguli, og det er derfor diskutert om HSV-1 har en spesiell affinitet for limbiske strukturer (Baringer, 2008; Damasio & Van Hoesen, 1985). HSV-1-antigen er observert i overnevnte områder i en studie av 29 HSE-pasienter post-mortem (Esiri, 1982) og i en musemodell av HSE (Meyding-Lamade et al., 1999). MR-studier av HSE-pasienter både akutt (Demaerel et al., 1992; Domingues et al., 1998; Hatipoglu, Sakman, & Yuksel, 2008) og sub-akutt (Gitelman, Ashburner, Friston,

Tyler, & Price, 2001; Kapur et al., 1994) støtter opp under affeksjon av disse områdene, blant annet ved at synlige skader i disse områdene kan sees på MR-bildene. Videre observeres affeksjon både bi- og unilateralt (Gitelman et al., 2001; Kapur et al., 1994; Stefanacci et al., 2000). Anterograd amnesi er blant de vanligste kognitive sequelene ved HSE, og antas å skyldes vevsskader i temporallappene (Hokkanen & Launes, 2007). Afasi er også vanlig, og oftest karakterisert ved anomni og sjeldnere ved svikt i andre språkfunksjoner. Eksekutiv funksjoner er mindre studert, og det er både rapportert svikt og normale funn (Kapur et al., 1994).

Da HSE affiserer både nevroner og gliaceller, som er viktige for produksjon (oligodendrocytter) og opprettholdelse (astrocytter) av hvitsubstans, er det viktig å undersøke begge disse vevstypene for å kunne finne det anatomiske grunnlaget for disse pasientenes kognitive symptomer. For eksempel er velfungerende episodisk hukommelse avhengig av hurtig integrasjon av informasjon på tvers av en rekke strukturer innen det temporal-parietale hukommelsesnettverket, og dette forutsetter intakte nerveforbindelser. Disse nerveforbindelsene er en del av hjernens hvitsubstans. Det kan imidlertid finnes endringer i hjernens hvitmaterie som ikke kan sees på konvensjonelle MR-bilder (T1-vektede) (Mori, 2007). En nyere MR-basert avbildningsmetode, såkalt diffusion tensor imaging (DTI), har imidlertid vist seg å være sensitiv til endringer i mikrostrukturen til hjernens hvitsubstans.

Diffusion tensor imaging (DTI) kan avdekke subtile skader i hjernens hvitsubstans

Ved DTI kartlegges strukturen i hjernens hvitsubstans på bakgrunn av vannmolekyllers diffusjonsmønster (Mori, 2007; Mori & Zhang, 2006). Grad og retning av diffusjonen beregnes ved hjelp av retningsspesifikke diffusjonsvektede MR-bilder i kombinasjon med MR-bilder uten diffusjonsvekting ($b = 0$). I uhindrede omgivelser kan diffusjonen beskrives som isotropisk, det vil si at sannsynligheten for å detektere et gitt vannmolekyl etter en viss tid er like stor i alle retninger i rommet. I hjernens hvitsubstans hindrer strukturer som myelinkjeder, aksonmembraner og subcellulære organeller en slik fri diffusjon (Beaulieu, 2002). Resultatet er at vannmolekylene diffunderer raskere langs enn på tvers av fiberretningen. Dette anisotrope diffusjonsmønsteret kan visualiseres som en ellipsoide. For å beskrive vannmolekylenes diffusjon i rommet med et begrenset antall måleretninger estimeres en diffusjonstensor i hver voksel (voksel = volumelement, som hvert bildeelement (piksel) består av) i MR-volumet (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994b; Pierpaoli & Basser, 1996).

Fra denne utledes parameterne som beskriver henholdsvis ellipsoidens form (eigenverdiene, λ_1 , λ_2 og λ_3) og orientering i rommet (eigenvektorene v_1, v_2 og v_3). Eigenvektorene står vinkelrette mot hverandre, og forholdet mellom eigenverdiene til den lengste (λ_1), midterste (λ_2) og korteste (λ_3) vektoren beskriver graden av anisotropi (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994a; Basser et al., 1994b). Et av de vanligste uttrykkene for denne anisotropien er fraksjonell anisotropi (FA) (Pierpaoli & Basser, 1996). FA har en verdi mellom 0 og 1, hvor FA = 0 indikerer fullstendig isotrop diffusjon ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) og FA = 1 fullstendig anisotrop diffusjon ($\lambda_1 = 1, \lambda_2$ og $\lambda_3 = 0$). Diffusjonen i biologiske materialer som hjernevev er typisk anisotropisk, med FA $\approx .2$ i gråsubstans, og FA $> .3$ i hvitsubstans.

En rekke utviklings-, aldriings- og patologiske prosesser påvirker sentralnervesystemets (SNS) mikrostruktur og arkitektur (Alexander, Lee, Lazar, & Field, 2007). Diffusjonsmønsteret i vev er sensitiv for forandringer i vevets mikrostruktur og organisering. DTI og andre diffusjons-sensitive MR-metoder kan derfor være nyttige for å karakterisere sykdomsrelaterte endringer i hjernens mikrostruktur (Alexander et al., 2007). Flere DTI-studier vist forskjeller i FA mellom ulike pasient- og kontrollgrupper, for eksempel AD (Damoiseaux et al., 2009; Stricker et al., 2009), schizofreni (Karlsgodt et al., 2007) og multippel sklerose (MS) (Roosendaal et al., 2009). I mange tilfeller kan forskjeller i diffusjonsmønstre påvises selv om konvensjonelle MR-bilder (for eksempel T1-vektede) ikke viser noen synlig effekt (Mori, 2007). Flere studier har også belyst betydningen av individuelle forskjeller i mikrostrukturelle forhold og funksjonelle mål (McDonald et al., 2008; Tuch et al., 2005; Westlye, Walhovd, Bjornerud, Due-Tonnessen, & Fjell, 2009a). Flere nyere studier har vist at verdien av λ_1 , såkalt aksial diffusivitet (DA), eller gjennomsnittet av λ_2 og λ_3 ($(\lambda_2 + \lambda_3)/2$), såkalt radial diffusivitet (DR), kan demonstrere spesifikke sammenhenger med hvitsubstanspatologi; DR har blitt knyttet til demyelinisering (Song et al., 2002) og DA til aksonal degenerering (Song et al., 2003). Det kan derfor være viktig også å evaluere andre mål enn FA ved tolkning av DTI-resultater (Alexander et al., 2007).

En studie har benyttet DTI i evaluering av HSE i akutfasen (Herweh et al., 2007). Lavere FA og økt gjennomsnittlig diffusjon (MD; gjennomsnittet av de tre eigenverdiene) ble observert i to utvalgte temporale regioner med signalforandringer på T2-vektede bilder i en gruppe med seks HSE-pasienter. Antatt uaffektet kontralateral hemisfære ble benyttet som sammenligning for å estimere grad av affeksjon. Flere studier har evaluert HSE-pasienter med konvensjonell diffusjonsvektet MR-avbildning (hvor diffusjonstensen ikke blir regnet ut). Disse består hovedsakelig av kasusstudier i akutfasen av infeksjonen (Heiner & Demaerel, 2003; Kataoka, Tanizawa, & Ueno, 2007; Kuker, Nagele, Schmidt, Heckl, & Herrlinger,

2004; McCabe, Tyler, & Tanabe, 2003; Ohta, Funaki, Tanaka, & Suzuki, 1999; Sener, 2001). Affeksjon har generelt blitt rapportert i områdene nevnt ovenfor, særlig temporale områder. Felles for studiene er at fokus generelt har vært å kvalitativt eller kvantitativt beskrive grad av affeksjon i akuttfasen i områder med synlig vevsskade. Dette er viktig blant annet i utredning- og diagnostiseringsøyemed. Ingen studier har spesifikt evaluert områder som ikke viser synlig affeksjon, og det er derfor uklart i hvilken grad disse har vært affektet.

DTI er en spennende metode for undersøkelse av hvitsubstansens mikrostruktur. For å studere hvilken betydning andre hvitsubstansmål, samt endringer i gråsubstans, kan ha for amnesi i HSE, vil jeg i denne studien også benytte MR-basert morfometri.

Hjernemorfometri er relatert til episodisk hukommelse

Morfometriske hjernemål som kortikal tykkelse og volum av subkortikale strukturer kan estimeres ved hjelp av T1-vektede MR-volumer. Flere studier har vist forskjeller i kortikal tykkelse og subkortikalt volum mellom ulike pasient- og kontrollgrupper, for eksempel schizofreni (Nesvag et al., 2008) og opiateksponerte barn (Walhovd et al., 2007), og alderseffekter på kortikal tykkelse er rapportert i frontale, temporale og parietale områder (Fjell et al., 2009). Studier har også vist en sammenheng mellom kortikal tykkelse og subkortikalt volum i nevralt nettverk involvert i episodisk hukommelse inkludert MTL og parietale strukturer, og læring og hukommelse, både i utvalg med mild kognitiv svikt (MCI) og AD (Fjell, Walhovd et al., 2008; Walhovd et al., 2008) samt i normal aldring (Walhovd et al., 2006; Walhovd et al., 2004). Walhovd et al. (2006, 2009) har vist at ulike strukturelle hjernemål i det episodiske hukommelsesnettverket kan predikere hukommelsesfunksjon både ved MCI og i normal aldring. For eksempel predikerte hippocampusvolum og FA i retrosplenial hvitsubstans innlæring, mens kortikal tykkelse i parahippocampale områder bidro til å predikere gjenkalling etter 5 minutter (Walhovd et al., 2009). Studiene viser hvordan strukturelle mål i forskjellige deler i hjernen kan kaste lys over hukommelsesfunksjon i et nettverk.

Flere T1-vektede MR-avbildningsstudier har evaluert HSE-pasienter både akutt og sub-akutt, og beskrevet og kvantifisert omfanget av lesjoner (Demaerel et al., 1992; Hatipoglu et al., 2008; Kapur et al., 1994; Stefanacci et al., 2000). To studier har rapportert redusert konsentrasjon av gråsubstans i temporale områder hos fire og fem tidligere HSE-pasienter (Gitelman et al., 2001; Noppeney et al., 2007). To studier har observert redusert volum i gyrus parahippocampalis og hippocampus hos tidligere HSE-pasienter (Colchester et al., 2001; Yoneda, Mori, Yamashita, & Yamadori, 1994). Som ved de diffusjonsvektede MR-studiene,

har ingen av studiene spesifikt evaluert områder som ikke viser synlig affeksjon, og det er uklart i hvilken grad disse har vært affektert.

Rasjonale og forskningsspørsmål

Oppsummert har flere studier undersøkt HSE-pasienter ved T1- og T2-vektet MR-avbildning, samt konvensjonell diffusjonsvektet MR, generelt i akuttfasen. En DTI-studie har undersøkt diffusjon i to lesjonsområder i akuttfasen. Tre studier har undersøkt enten kortikal tykkelse eller volum av enkelte subkortikale strukturer. Ingen DTI-studier er publisert hvor HSE-pasienter er undersøkt sub-akutt, eller hvor normal-utseende hvitsubstans (NAWM) er undersøkt. Det finnes få multimodale MR-studier ved HSE, og ingen har tidligere undersøkt diffusjon og morfometri i samme utvalg, i NAWM og normalt-utseende gråsubstans (NAGM). Slike studier vil kunne gi verdifull informasjon om langtidseffektene av HSE på strukturelle forhold i hjernen, også utenfor områder med større og synlige lesjoner. De vil også kunne bidra med informasjon om integriteten i områder involvert i hukommelse, som vil kunne belyse den mest framtrepende senskaden som mange alvorlig rammede, tidligere HSE-pasienter har i hverdagen, nemlig anterograd amnesi.

I denne studien undersøkte jeg fem tidligere HSE-pasienter med unilateral MTL-lesjon, ved hjelp av DTI, T1-vektet MR-avbildning og nevropsykologiske atferdstester. Hovedformålet var å undersøke hvorvidt forskjeller i mikrostrukturen til hvitsubstansen eller volumetriske forskjeller i grå- eller hvitsubstans kontralateralt for MTL-lesjonen, kunne bidra til å forklare disse pasientenes amnesi.

Epikrisen til fire av de fem tidligere HSE-pasientene rapporterer om hukommelsesproblemer i akuttfasen. Tidligere nevropsykologisk undersøkelse av to av deltagerne sub-akutt (henholdsvis en måned og ett år etter utskrivelse fra sykehuset) avdekket anterograd amnesi med svikt i både verbal og visuospatial hukommelse. Dette er forenlig med bilaterale lesjoner i MTL (Scoville & Milner, 1957). Lesjonen hos de tidligere HSE-pasientene var imidlertid unilateral. Den kontralaterale hemisfæren, inkludert MTL, ble av spesialist i nevreradiologi i forbindelse med denne studien vurdert som upåfallende ved T2-vektet MR-avbildning (se Metode og pasientebeskrivelser i Appendiks). Det er et kontroversielt spørsmål om unilaterale MTL-lesjoner kan forårsake amnesi (Spiers, Maguire, & Burgess, 2001). Milner (1966) rapporterte at unilaterale lesjoner kan føre til helt spesifikk læringssvikt som varierer som følge av hvilken hemisfære lesjonen befinner seg i. En slik materialspesifisitet i sin sterkeste form (Dobbins, Kroll, Tulving, Knight, & Gazzaniga, 1998) antar at lesjon i dominant (vanligvis venstre) hemisfære fører til svikt i verbal hukommelse,

mens lesjon i ikke-dominant (vanligvis høyre) hemisfære fører til svikt i visuospatial hukommelse (Frisk & Milner, 1990; M. L. Smith & Milner, 1981). Amnesi i form av både verbal og visuospatial svikt hos to av de tidligere HSE-pasienter, som tidligere nevropsykologisk testing kunne tyde på, var derfor interessant sett i forhold til antatt unilateral MTL-lesjon. For å bekrefte disse tidlige funnene undersøkte vi de tidligere HSE-pasientene ved hjelp av nevropsykologiske atferdstester. Resultatene ble sammenlignet med en kontrollgruppe.

Nærmere undersøkelser av pasienter med antatt unilateral temporallappslesjon og anterograd amnesi, har tydet på at også kontralateral MTL har vært skadet, og dermed at bilaterale lesjoner har forårsaket amnesien (Baxendale, 1998; Spiers et al., 2001). En grundig undersøkelse av kontralateral hemisfære kan derfor sies å være avgjørende for å kunne forklare amnesien som vi forventer å observere i HSE-gruppen. Da DTI kan være sensitiv for mikrostrukturelle endringer som ikke fanges opp ved konvensjonell MR (Mori, 2007), ønsket vi å undersøke mikrostrukturelle forhold i hvitsubstans kontralateralt for den unilaterale MTL-lesjonen. En slik undersøkelse vil kunne gi nyttig informasjon om mulige endringer i antatt uaffektete områder. Dette er særlig interessant i områder som antas å være involvert i hukommelsesfungering. Vi evaluerte dette ved å sammenligne FA i områder utenfor lesjonsområdet hos de tidligere HSE-pasientene med en kontrollgruppe. Ingen studier har tidligere evaluert mulige mikrostrukturelle endringer i hvitsubstans som aksontap eller demyelinisering, primært eller sekundært til HSE, ved hjelp av DTI.

Vi ønsket samtidig å undersøke kontralateral kortikal tykkelse og subkortikalt volum kontralateralt for lesjonen. Manglende mikrostrukturell koherens i korteks gjør DTI-undersøkelser her vanskelig tolkbare (Mori, 2007). Forholdet mellom volum av hvitsubstans og FA i samme substans er uklart (Fjell, Westlye et al., 2008), og kan gi komplementær informasjon i forhold til hukommelsesprestasjon (Walhovd et al., 2009). Ingen studier har tidligere evaluert HSE-pasienter etter akutfasen ved hjelp av både kortikal tykkelse og subkortikalt volum med fokus på kontralateral hemisfære.

Til slutt ønsket vi å undersøke om regioner som eventuelt viste forskjeller mellom gruppene i diffusjonsmønster, kortikal tykkelse eller subkortikalt volum i kontralateral hemisfære, viste en mer direkte sammenheng med hukommelsesfungering. På denne måten håpet vi å kunne belyse spørsmålet om strukturelle forhold i kontralateral hemisfære kunne være med på å forklare amnesien hos de tidligere HSE-pasientene. På grunn av et begrenset utvalg HSE-pasienter, med unilateral MTL-lesjon i ulike hemisfære, valgte vi å undersøke en slik sammenheng i kontrollgruppen.

Med utgangspunkt i den gjennomgåtte litteraturen ble følgende hypoteser om spesifikke funksjonelle og strukturelle forandringer hos de tidligere HSE-pasientene formulert:

H1: *Betydelig og selektiv svikt i verbal og visuospatial hukommelse*

H2: *Redusert mikrostrukturell integritet i hvitsubstans kontralateralt for unilateral MTL-lesjon*

H3: *Tynnere korteks og lavere subkortikalt volum kontralateralt for unilateral MTL-lesjon*

H4: *Regioner som viser strukturelle endringer hos de tidligere HSE-pasientene, er relatert til hukommelsesfunksjoner i kontrollgruppen.*

Metode

Studien bestod av MR-undersøkelse utført på Radiologisk avdeling ved Rikshospitalet HF, og et bredt utvalg nevropsykologiske atferdstester gjennomført ved Nevropsykologisk avdeling ved Ullevål Universitetssykehus HF (UUS) og Psykologisk Institutt ved Universitetet i Oslo. Undersøkelsene ble gjennomført over to separate dager i tidsrommet fra oktober 2007 til januar 2009.

Utvalg

Utvalget besto av fem personer (1 kvinne, gjennomsnittsalder = 33 år, SD = 5 år) som tidligere hadde vært utsatt for HSE og 51 friske kontrollere (30 kvinner, gjennomsnittsalder = 33 år, SD = 5 år). Studien var godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Øst-Norge (REK I), og personvernombudet ved Ullevål Universitetssykehus (UUS). Alle deltagerne underskrev informerte samtykkeerklæringer.

Ni personer med fokale skader i MTL, som tidligere hadde vært til behandling ved Infeksjonsmedisinsk-, Nevrologisk eller Nevropsykologisk avdeling på UUS, ble tilskrevet og forespurt om å delta i prosjektet. Potensielle deltagere ble identifisert ved en gjennomgang av pasientregisteret fra de siste fem årene ved Nevropsykologisk avdeling, samt en oversikt over cirka 80 pasienter med viral encefalitt-diagnose (mellom 1999-2008) ved Infeksjonsmedisinsk og Nevrologisk avdeling.

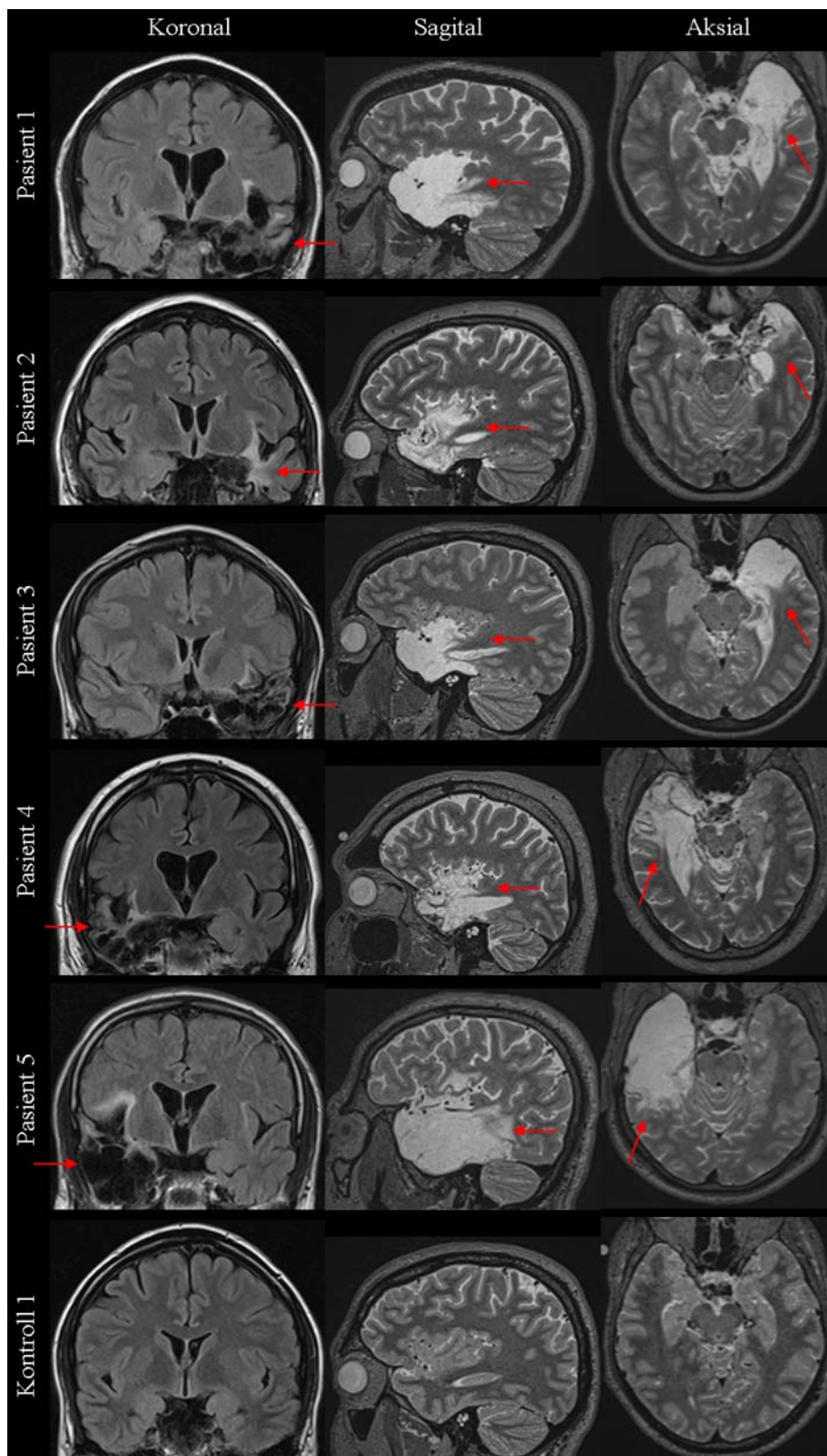
For å bli inkludert i studien kunne deltagerne ikke bruke sentralnervøse medisiner inkludert psykoaktive stoffer, ikke være under psykiatrisk behandling, og ikke ha hatt andre sykdommer, skader eller komplikasjoner i forbindelse med behandlingen av HSE som påvirker SNS-fungering. Én tidligere HSE-pasient ble ekskludert på grunn av

respiratoropphold under HSE-behandlingen, én ble ekskludert på grunn av manglende MR-data, mens to tidligere HSE-pasienter ikke ønsket å delta. Totalt ble fem pasienter inkludert i studien.

Tabell 1 viser et sammendrag av pasientenes kliniske historie som angitt i sykehusjournalen etter innleggelse for HSE. Figur 1 viser strukturelle MR-bilder gjort i forbindelse med aktuelle studie. Nærmere pasientbeskrivelser finnes i Appendiks.

	<i>Pasient 1</i>	<i>Pasient 2</i>	<i>Pasient 3</i>	<i>Pasient 4</i>	<i>Pasient 5</i>
Alder v/MR ^a	32 år	35 år	28 år	40 år	29 år
Kjønn	Kvinne	Mann	Mann	Mann	Mann
Innlagt	1999 (des.)	2007 (april)	2005 (juni)	2002 (okt.)	2005 (mai)
Sykdoms- historie	Ingen	Ingen	Astma	Allergi	Ingen
Påvist HSV type 1 v/PCR?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Lateralitet i MTL-patologi påvist v/MR	Venstre	Venstre	Venstre	Høyre	Høyre
Påvist EEG- patologi?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Antiviral medisinering (dager)	Aciklovir (Zyclovir) (13)	Aciklovir (Zyclovir) (30)	Aciklovir (Zyclovir) (21)	Aciklovir (Zyclovir) (22)	Aciklovir (Zyclovir) (18)
Annen medisinering	Nei	Nei	Fenytoin (Epinat)	Dalteparin (Fragmin)	Fenytoin (Epinat)
Kognitive vansker	Ordleting, hukommelse	Tempo, hukommelse	Ordleting, hukommelse	Hukommelse	Konsentrasjon
Varighet sykehusopphold	40 dager	38 dager	21 dager	34 dager	24 dager
Tid innleggelse- MR ^a	8 år	8 måneder	3,5 år	6 år	4 år

Tabell 1. Sammendrag av klinisk historie for fem tidligere HSE-pasienter. ^a = MR-undersøkelse gjort i forbindelse med denne studien.



Figur 1. MR-bilder fra aktuelle undersøkelser av HSE-gruppen (Pasient 1-5) og en kontroll (mann, 32 år). Koronalsnittet viser en T2-vektet *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR)-sekvens og sagittal- og aksialsnittet viser en T2-vektet (*SPACE*) sekvens.

I det følgende vil HSE-gruppen referere til de fem deltagerne som tidligere har vært innlagt og behandlet for HSE. HSEv vil referere til de tre deltagerne i HSE-gruppen som ved

MR-undersøkelse viste atrofi og signalforandringer hovedsakelig i venstre temporallappsregion, mens HSEh vil referere til de to deltagerne som viste atrofi og signalforandringer hovedsakelig i høyre temporallappsregion. Primærskadeområdet vil benyttes om de unilaterale skadene hovedsakelig i temporale områder hos hver person i HSE-gruppen.

Som kontrollgruppe til de fem pasientene ble 51 personer trukket ut på bakgrunn av alder og kjønn (menn ble foretrukket ved lik alder) fra prosjektet *Kognisjon og plastisitet gjennom livsløpet* (Fjell, Westlye et al., 2008; Westlye, Walhovd, Bjornerud, Due-Tonnessen, & Fjell, 2009b). Rekrutteringen foregikk via avisannonser, samt epostforespørsler til alle psykologi- og medisinstudenter ved Universitetet i Oslo. Deltagerne måtte være høyrehendte, ha norsk som morsmål, føle seg friske, ikke bruke sentralnevrose medisiner inkludert psykoaktive stoffer, ikke være under psykiatrisk behandling, ikke være bekymret for egen hukommelse, og ikke ha skader eller sykdommer som påvirker SNS-fungering, inkludert nevrologisk eller psykiatrisk sykdom, alvorlig hodeskade eller slag. Alle kontrollene hadde totalskåre ≥ 16 på Beck depresjonsinventorium (BDI) (Beck & Steer, 1987). Deltagere over 40 år hadde < 27 på Mini Mental Status Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Alle MR-bildene ble evaluert av en spesialist i radiologi ved Rikshospitalet HF, og måtte være fri for tegn på skader eller patologiske tilstander.

Nevropsykologiske tester

Generelt evnenivå ble målt ved *Ordforståelse*, *Likheter*, *Terningmønster* og *Matriser* fra Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (Wechsler, 1999), verbal hukommelse ble målt med *California Verbal Learning Test-Second Edition* (CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2004) og oppmerksomhet, konsentrasjon og psykomotorisk tempo ble målt med *Color-Word Interference Test* (Stroop) fra Delis-Kaplan Executive Function System (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001).

HSE-gruppen og ni kontroller gjennomførte i tillegg tester for å evaluere visuospatial hukommelse og HSE-gruppens kognitive fungering ytterligere. Oppmerksomhet, konsentrasjon, kortidsminnespenn og arbeidshukommelse ble målt med *Tallhukommelse forlengs* og *Tallhukommelse baklengs*, og psykomotorisk tempo ble målt med *Symbol-koding*, begge fra Wechsler Adult Intelligence Scale-III (Wechsler, 1997), visuell hukommelse ble målt ved *Continuous Visual Memory Test* (CVMT) (Trahan & Larrabee, 1988) og *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (Rey-O), utsatt gjenhenting (Osterrieth, 1944), verbal

produksjon ble målt ved *Verbal Fluency* (FAS) (Delis et al., 2001), og finmotorikk og motorisk tempo ble målt ved *Grooved Pegboard* (GP) (Kløve, 1963).

MR-avbildningsparametre

MR-undersøkelsen ble utført ved Rikshospitalet HF på en 1.5-Tesla Siemens Avanto-skanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) med 12-kanalers hodespole. Pulssekvensene for de diffusjonsvektede opptakene var to repeterte single-shot twice-refocused spin echo-EPI i 30 diffusjonsvektede retninger samt 10 ikke-diffusjonsvektede opptak ($b=0$). Parametrene var som følger: Repetition time (TR)/echo time (TE) = 8200 ms/82 ms, b -verdi = 700 s/mm^2 , matrise = 128×128 . Denne sekvensen er optimalisert for å minimere forstyrrelser i bildet som følge av eddy currents (Reese, Heid, Weisskoff, & Wedeen, 2003). Hvert volum bestod av 64 aksiale snitt med vokseldimensjonen $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}$. De to repeterte sekvensene ble slått sammen for å øke signal-to-noise ratio (SNR). Hele opptaket tok totalt 11 minutter og 21 sekunder.

Pulssekvensene for de morfometriske analysene var to 3D T1-vektede Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE). Parametrene var som følger: TR/TE/Inversion time (TI)/Flip angle (FA) = 2400 ms/3,61 ms/1000 ms/ 8° , matrise = 192×192 , field of view (FOV) = 192. Hvert volum bestod av 160 sagittale snitt med en vokselstørrelse på $1,25 \times 1,25 \times 1,20 \text{ mm}$. Hvert av de to opptakene tok totalt 7 minutter og 42 sekunder.

Pulssekvensene for evaluering av skadeomfang hos HSE-gruppen var en T2-vektet Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) og T2 SPACE. Parametrene for T2-FLAIR-sekvensen var som følger: TR/TE/TI/FA = 9000 ms/109 ms/2500 ms/ 150° , matrise = 448×512 , FOV=448. Hvert volum bestod av 26 koronale snitt med en vokselstørrelse $0,45 \times 0,45 \times 6,5 \text{ mm}$. Parametrene for T2-SPACE-sekvensen var som følger: TR/TE/TI/FA = 3390 ms/388 ms/-1 ms/ 120° , matrise = 204×256 , FOV = 204. Hvert volum bestod av 176 sagittale snitt med en vokselstørrelse $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$. Rådata ble anonymisert og overført til en stasjonær Linux-arbeidsstasjon for preprosessering og analyser.

DTI-preprosessering og -analyser

For prosessering og analyse av DTI-data brukte vi ulike verktøy i programvaren *FSL*, versjon 4.1.2 (S. M. Smith et al., 2004; Woolrich et al., 2009) (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Vi konverterte de 60 diffusjonsvektede og 20 ikke-diffusjonsvektede volumene til en 4D-fil ved hjelp av *MRIConvert* (<http://lcn.uoregon.edu/~jolinda/MRIConvert/>). Dataprosesseringen ble gjennomført med *FMRIB's Diffusion Toolbox* (FDT), versjon 2.0. Første steg bestod i å

korrigerer data for artefakter som følge av *eddy currents* og hodebevegelser mellom pulsene ved rigid lineær koregistrering av hvert volum til et referansevolum; vi benyttet det første $b = 0$ -volumet som referanse. Deretter lagde vi et gjennomsnitt av de to sekvensene for å bedre SNR. Vi fjernet skalle og annet som ikke er en del av hjernen med *Brain Extraction Tool* (BET), versjon 2.1 (S. M. Smith, 2002). Til slutt tilpasset vi en diffusjonstensor-modell til data i hver voksel for å generere eigenverdiene (λ_1 , λ_2 og λ_3) og eigenvektorene (v_1, v_2 og v_3). Eigenverdiene brukes til å beregne FA i hver voksel. λ_1 gav et mål på DA, mens gjennomsnittet av eigenverdi 2 og 3 gav DR.

For å sammenligne FA mellom gruppene brukte vi *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS), versjon 1.2 (S. M. Smith et al., 2006). TBSS muliggjør vokselbaserte statistiske analyser av diffusjonsdata på tvers av deltagere eller mellom grupper. Ved å konstruere et felles "skjelett" forsøker TBSS å minimere behovet for perfekt koregistrering til et felles templat og bruk av midling (smoothing), som er viktig i andre typer vokselbaserte analyser for å sikre at verdier fra samme voksel brukes i sammenligningene på tvers av deltagere (S. M. Smith et al., 2007). TBSS kan derfor bidra til å forhindre at systematiske anatomiske geometriske forskjeller mellom grupper gir en slagside i sammenligning av FA-verdier (S. M. Smith et al., 2006). Dette er særlig relevant ved pasient- eller skadegrupper. Alternativer til vokselbaserte analyser som for eksempel traktografi (Ciccarelli, Catani, Johansen-Berg, Clark, & Thompson, 2008) eller analyser av a-priori-avgrensede regioner (*regions of interests*), krever at et utvalg av spesifikke områder velges ut på forhånd og avmerkes manuelt (S. M. Smith et al., 2007). Dette avgrenser undersøkelsen til de utvalgte fiberbanene, og avmerking og trakting kan være både tidkrevende og problematisk, særlig for mindre fiberbaner og i overgangen mellom vevsklasser på grunn av *partial voluming* (at vokslar inneholder informasjon fra flere vevstyper) (S. M. Smith et al., 2006). TBSS tillater undersøkelser av større deler av hjernen, er i liten grad affektert av *partial voluming* og kan ha større sensitivitet for gruppeforskjeller enn konvensjonelle metoder. For eksempel viste Focke et al. (2008) at TBSS var mer sensitiv for endringer i FA hos pasienter med temporal epilepsi og hippocampal sklerose enn konvensjonell *statistical parametric mapping*, som er en hyppig anvendt vokselbasert metode.

De etterfølgende prosessene ble utført separat for HSEv og kontrollgruppen, og HSEh og kontrollgruppen. Vi koregistrerte hver deltagers FA-volum til et felles templat ved hjelp av et ikke-lineært registreringsverktøy, *FMRIB's Non-linear Image Registration Tool* (FNIRT) (Andersson, Jenkinson, & Smith, 2007a, 2007b). Da FNIRT ikke baseres på modeller for ulike strukturer, vevstyper, etc., er tilfeller som i denne studien, hvor ulike strukturer er

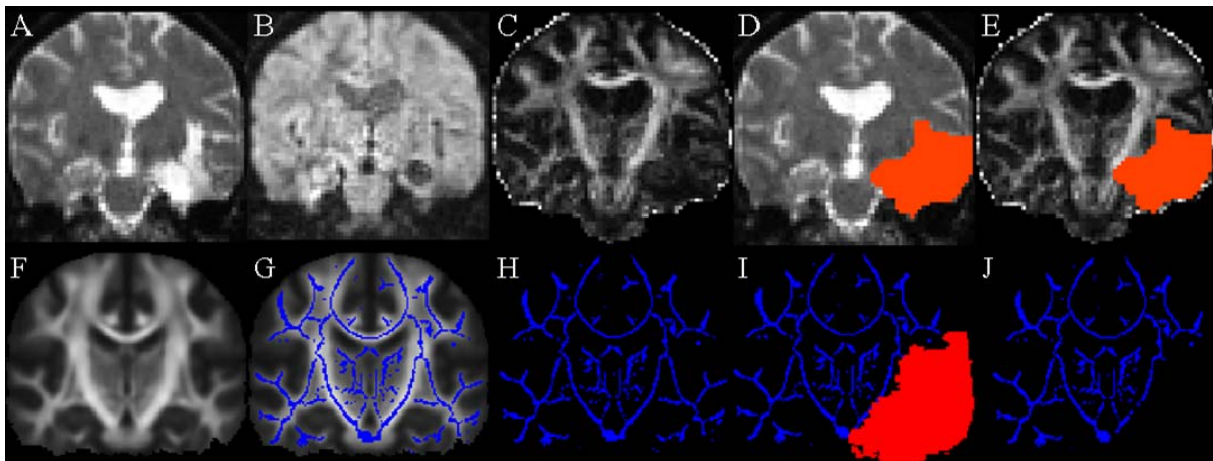
tilstede i én hjerne (templatet), men ikke i en annen (lesjonsområdet i HSE-gruppen), problematiske. Vi løste dette ved å maskere ut atrofiområdene før koregistreringen. For hver deltager i HSE-gruppen lagde vi en maske ved å markere delene av temporale (og orbitofrontale) områder med synlige signalforandringer på de diffusjonsvektede- og ikke-diffusjonsvektede bildene (Figur 2A-E). FNIRT tar da ikke hensyn til disse områdene ved koregistreringen, men bruker informasjon fra de resterende strukturene som er felles for begge hjernene. Resultatet av alle koregistreringer ble visuelt inspisert for feil.

Etter koregistreringen til templatet ble det generert et snittvolum av alle FA-volumene (Figur 2F). Med utgangspunktet i snittvolumet ble et ”skjelett” konstruert (Figur 2G-H) ved å identifisere retningen vinkelrett for hver fiberbane og sammenligne FA-verdien i hver voksel med de to nærmeste vokslene på hver side i denne retningen. Hvis FA-verdien i vokselen er høyere enn i nabovokselene, markeres vokselen som en del av skjelettet. Skjelettet er derfor en representasjon av den midterste delen av hver fiberbane da FA synker gradvis utover fra midten (S. M. Smith et al., 2006). Vi avgrenset deretter skjelettet til voksler med $FA > .2$ for å minimere inklusjon av områder utenfor hvitsubstans. Så ble hver deltagers registrerte FA-volum projisert på skjelettet for å minimere effekten av små feilregistreringer mellom deltagerne. Til slutt leter programmet, for hver voksel i skjelettet, i retningen vinkelrett på fiberbanen i en gitt deltagers FA-bilde, for å finne den maksimale FA-verdien (midten av fiberbanen) for så å tildele denne verdien til vokselen i skjelettet. Dette fører til en samregistrering mellom skjelettet og en gitt deltagers FA-volum uten behov for perfekt koregistrering.

Vi ønsket å undersøke forskjellen i FA mellom HSE- og kontrollgruppen utenfor primærskadeområdet. Derfor maskerte vi dette området av skjelettet ved å kombinere de individuelle maskene for hver deltager i HSE-gruppen benyttet i koregistreringen, og fjerne det som overlappet med skjelettet (Figur 2I). Skjelettet med hver deltagers FA-verdier, hvor skadeområdet for HSE-gruppen var maskert, ble deretter benyttet som input i de vokselbaserte gruppestatistikk-analysene (Figur 2J).

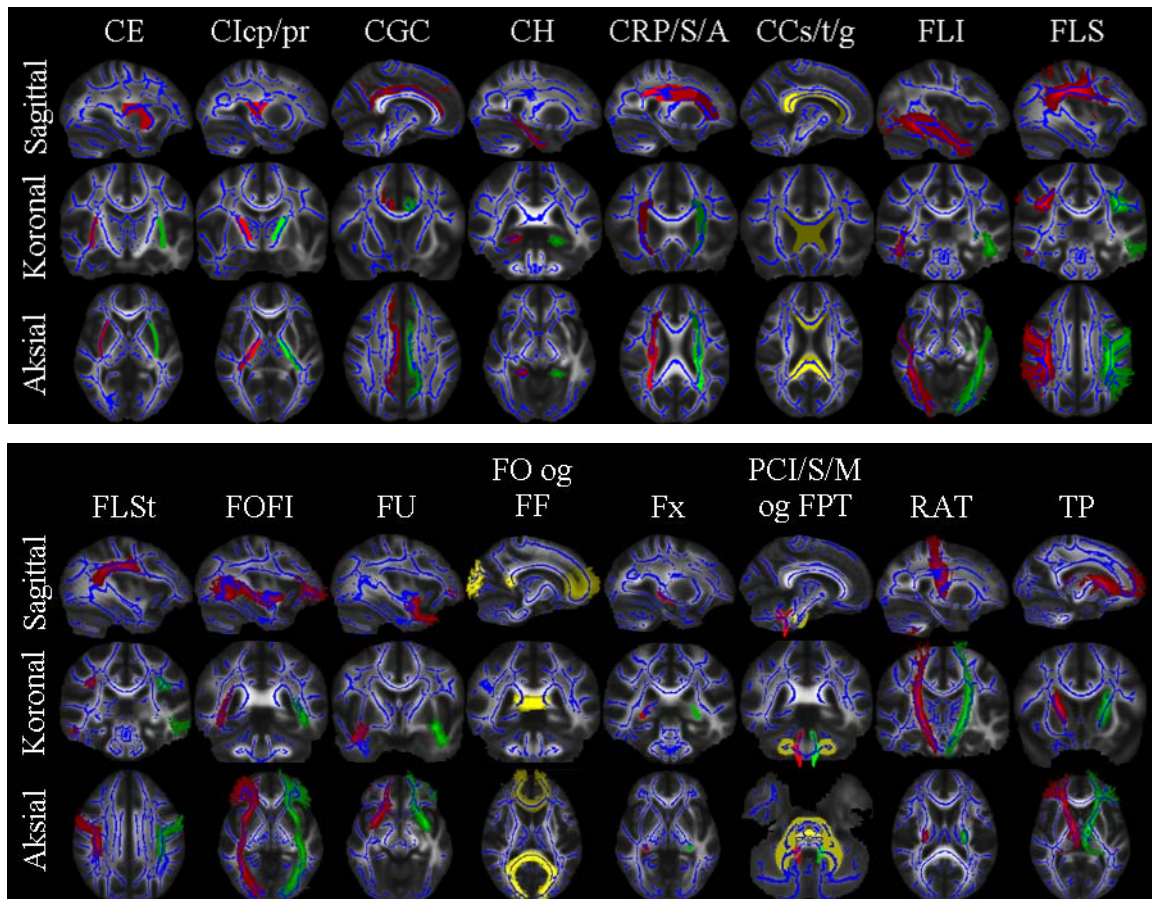
For å undersøke forskjeller i DA og DR mellom gruppene appliserte vi registreringsmatrisen og skjelettet allerede generert av TBSS på henholdsvis DA- og DR-volumene, før utregning av snittvolumer og projeksjon av data på skjelettet. DA og DR ble

beregnet i hvert område som viste gruppeeffekter i FA.



Figur 2. Utvalgte TBSS-steg, aksiale snitt (av en tidligere HSE-pasient). A) Ikke-diffusjonsvektet-volum (B = 0), B) diffusjonsvektet volum, C) FA-kart/volum, D) B = 0-volumet hvor primærskadeområdet er maskert (rød maske), E) FA-kartet/volumet hvor primærskadeområde er maskert (rød maske), F) gjennomsnittlig FA-volum (3 tidligere HSE-pasienter og 51 kontroller, registrert til et templat), G) gjennomsnittlig FA-volum med et TBSS-generert skjelett som representerer midten av felles fiberbaner, H) kun skjelettet, I) skjelettet hvor felles primærskadeområder for de tre tidligere HSE-pasientene er maskert (rød maske er summen av hver enkelts maske (se 4 og 5 for en slik maske)), og J) skjelettet brukt i de statistiske analysene for HSEv, hvor primærskadeområde i venstre hemisfære er maskert vekk.

For å angi mer spesifikke anatomiske lokalisasjoner av gruppeeffektene på FA, og for å regne ut regionale DA- og DR-verdier i de samme områdene, benyttet vi masker basert på 11 probabilistisk definerte fiberbaner og 14 fiberbane-inndelinger fra to anatomiske atlas i FSL: *JHU white-matter tractography atlas* (JHU-atlasen) og *ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas* (ICBM-atlasen) (Hua et al., 2008; Mori, Wakana, van Zijl, & Nagae-Poetscher, 2005; Wakana, Jiang, Nagae-Poetscher, van Zijl, & Mori, 2004) (se figur X). JHU-atlasen består av 11 probabilistiske fiberbaner i hver hemisfære, og har blitt identifisert ved probabilistisk traktografi hos 28 friske personer med en gjennomsnittsalder på 29 år (se <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/data/atlas-descriptions.html#wm> for mer informasjon om atlasene). Vi satt en terskelverdi på 5 % for maskene basert på disse fiberbanene. ICBM-atlasen består av inndelinger for 50 fiberbaner, og har blitt identifisert ved manuell segmentering av et gjennomsnitt av 81 friske personer med en gjennomsnittsalder på 39 år. Av de totalt 50 inndelingene i ICBM-atlasen, bidro 14 til å identifisere signifikante vokslar utover vokslar som allerede var identifisert ved hjelp av JHU-atlasen. Disse 14 inndelingene ble benyttet. Atlasene er probabilistisk definert og inneholder nødvendigvis en viss grad av usikkerhet.



Figur 4. Fiberbaner fra JHU- og ICBM-atlasene i FSL. TBSS-generert skjelett (fra HSEv og kontrollgruppen, tilfeldig valgt) i blått, overlatt gjennomsnittlig FA-volum for samme gruppe (registrert til et templat). Rød = høyre, grønn = venstre, gul = bilateralt. CE = capsula eksterna; CIcp/pr = capsula interna capsula interna (crus posterior (lys))/(pars retrolentiformis (mørk)); CGC = cingulum (gyrus cinguli); CH = cingulum (hippocampal del); CRP/S/A = corona radiata (posterior)/(superior)/(anterior); CCs/t/g = corpus callosum (splenium)/(truncus)/(genu); FLI = fasciculus longitudinalis inferior; FLS = fasciculus longitudinalis superior; FLSt = fasciculus longitudinalis superior (temporalis); FOFI = fasciculus occipitofrontalis inferior; FU = fasciculus uncinatus; FO = forceps occipitalis (lys); FF = forceps frontalis (mørk); Fx = Fornix crus/stria terminalis; PCI/S/M = pedunculus cerebellaris (inferior)/(superior)/(medius); FPT = fibrae pontis transversae; RAT = radiatio anterior thalami; TP = tractus pyramidalis.

Morfometrisk preprosessering og analyser

Kortikal tykkelse og regionalt hvitsubstansvolum ble beregnet ved hjelp av *FreeSurfer*, versjon 4.1.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) (A. M. Dale, Fischl, & Sereno, 1999; A. M. Dale, Sereno, M. I., 1993; Fischl & Dale, 2000). Skillet mellom grå og hvit substans ble funnet ved hjelp av intensitets- og kontinuitetsinformasjon fra hele volumet, og kortikal tykkelse ble beregnet ved å regne ut avstanden mellom dette skillet og hjerneoverflaten (skillet mellom gråsubstans og CSF) for hvert punkt over hele overflaten (A. M. Dale et al., 1999) (Figur 3). Prosedyren for måling av kortikal tykkelse er validert med histologiske analyser (Rosas et al., 2002) og manuelle metoder (Kuperberg et al., 2003). Vi midlet tykkelseskartene med en sirkulær symmetrisk gaussisk kernel over hele overflaten, med en *full width at half maximum* (FWHM) på 30 mm. Deretter ble hver deltagers kart inflatert til en

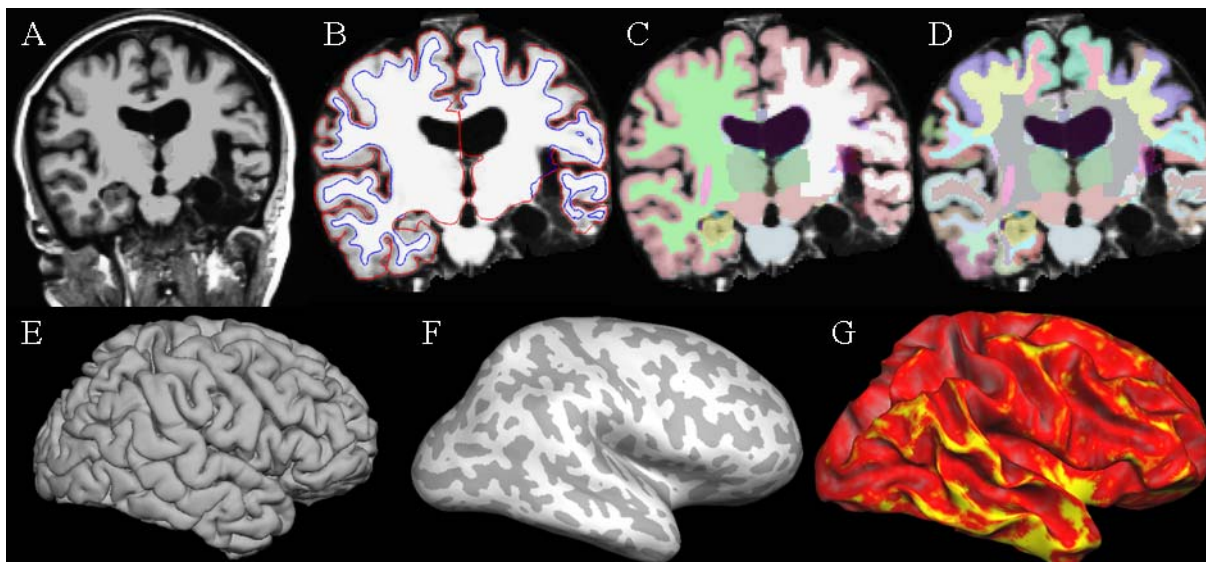
sfære (Fischl, Sereno, & Dale, 1999) for å samregistrere kortikale vindinger, før et gjennomsnitt ble regnet ut (Fischl, Sereno, Tootell, & Dale, 1999). Prosedyren gir en nøyaktig koregistrering av morfologisk homologe områder tross individuelle forskjeller i overflatens topologi som følge av hjernens furer og vindinger. Dette resulterte i et kortikalt tykkelsesmål for hver person i hvert punkt på den rekonstruerte overflaten.

Subkortikalt volum

Den rekonstruerte korteks ble inndelt i 33 ulike anatomisk definerte områder ved hjelp av en automatisert prosedyre som i tillegg til informasjon i data, angir sannsynligheten for at en gitt voksel er del av en gitt struktur, og sannsynligheten for dette sett i forhold til strukturer i nærheten av vokselen (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004). Sannsynlighetene estimeres ved hjelp av et manuelt konstruert atlas. Basert på inndelingen gis hver voksel i hvitsubstansen underliggende hver kortikale inndeling, en tilsvarende anatomisk merkelapp. Volum av hvitsubstans i hver inndeling ble anslått ved å telle antall vokslar (1 mm³).

Dypere subkortikale hjernestrukturer som hippocampus og amygdala, samt hele hvitsubstansen i cerebrum og cerebellum, ble inndelt med automatisert segmenteringsprosedyre (Fischl et al., 2002). Tykkelsesestimeringen og inndeling i subkortikale volum er helautomatiske prosesser, men resultatene ble visuelt inspisert for feil. Mindre manuelle korrigeringer av feil ble foretatt. Disse bestod i å fjerne dura og blodårer (særlig nær temporallappen) inkludert i segmenteringen av korteks. Intrakranielt volum (ICV) ble regnet ut (Buckner et al., 2004) for å korrigere de volumetriske analysene for forskjeller i hodestørrelse.

I likhet med DTI-analysene ønsket vi å undersøke effekten av gruppe på kortikal tykkelse og subkortikalt volum utenfor primærskadeområdet. FreeSurfer gjør de ovennevnte analysene separat for hver hemisfære. Dette gjør at estimater kontralateralt for primærskadeområdet ikke påvirkes av manglende hjernevev, som ellers er problematisk for de probabilistiske metodene i FreeSurfer basert på intakte hjerner.



Figur 3. Rekonstruksjonssteg i *FreeSurfer* (av en tidligere HSE-pasient). A) Gjennomsnitt av de to MP-RAGE-sekvensene (bevegelseskorrigeret og intensitetsnormalisert), legg merke til primærskadeområdet i venstre hemisfære (høyre side på bildet), B) fjerning av skalle og inndeling i grå- og hvitsubstans, C) inndeling av hele hjernen (hippocampus kan ses som gul struktur medialt på venstre side i bildet), D) inndeling av korteks med påfølgende inndeling av underliggende hvitsubstans, E) rekonstruert kortikal hjerneoverflate (høyre hemisfære), F) inflatert hjerneoverflate (hvit representerer hjernevindingene, mens grå representerer hjernefurene), og G) tykkelseskart overlatt en semi-inflatert hjerneoverflate (grå < .5 mm; rød > 1-3 mm; gul > 3.5-4mm).

Statistiske analyser

T-tester for uavhengige grupper ble brukt for å teste forskjellene i nevropsykologiske mål mellom gruppene. Mann-Whitney U-test ble gjennomført der Levenes test for homogenitet var signifikant.

Effekt av gruppe og lateralitet av lesjon på FA ble testet i hver voksel for henholdsvis HSEv versus kontroller og HSEh versus kontroller. Dette ble utført ved en permutasjonsbasert tilnærming (Nichols & Holmes, 2002), ved hjelp av *randomise* i FSL. Permutasjonsbasert testing er et knippe ikke-parametriske metoder som for eksempel ved hjelp av Monte Carlo-simuleringer estimerer en nulldistribusjon, i dette tilfellet av deltagerens gruppetilhørighet. Den estimerte nulldistribusjonen brukes som utgangspunkt for korreksjon for multiple sammenligninger (Nichols & Holmes, 2002). I den aktuelle studien ble *threshold-free cluster-enhancement* (TFCE) benyttet for å øke sensitiviteten for gruppeforskjeller uten manuelle endringer i de statistiske parameterne (S. M. Smith & Nichols, 2009). Effekten av gruppe ble modellert med *General Linear Models* (GLM-er) tilsvarende t-tester for to uavhengige utvalg. Nulldistribusjonen ble estimert med 10 000 randomiserte permutasjoner for HSEv og kontrollgruppen, og 1341, som var uttømmende, for HSEh og kontrollgruppen.

Alle vokslar som viste signifikant effekt av gruppe ($p < .05$, korrigeret for multiple sammenligninger) ble delt opp som funksjon av anatomisk definerte fiberbaner og talt opp.

Deretter regnet vi ut gjennomsnittlig FA, DA og DR for disse vokslene i hver fiberbane. ANOVA ble brukt for å teste om effekten av gruppe på FA kunne forklares av endringer i DA eller DR, eller begge. Lokalisasjonen til signifikante vokslar utenfor atlasområdene, anga vi etter visuell inspeksjon ved hjelp av et DTI-atlas (Mori et al., 2005).

For å undersøke funksjonelle effekter av forskjeller i FA i ulike fiberbaner, valgte vi å gjøre utforskende korrelasjonsanalyser i kontrollgruppen. Bakgrunnen for dette var at skadegruppen bestod av kun fem personer med unilateral lesjon i enten venstre eller høyre hemisfære, noe som gjorde direkte korrelasjonsanalyser i denne gruppen lite tolkbare. Ved å undersøke sammenhengen mellom FA og resultater på nevropsykologiske tester i kontrollgruppen ønsket vi å vise en mulig sammenheng mellom mikrostrukturelle forhold i spesifikke fiberbaner og kognitiv funksjon i et normalutvalg. En slik sammenheng i fiberbaner som også viser signifikant effekt av gruppe, kan indikere funksjonelle effekter av redusert mikrostrukturell integritet i skadegruppen.

Vi undersøkte sammenhengen mellom resultatene på fem nevropsykologiske tester som antas å evaluere verbal hukommelse (CVLT-innlæring, CVLT-utsatt (5 og 20 min), CVLT-gjenkjenning (korrekte og falske positive), og FA i fem fiberbaner basert på ovennevnte masker (CH, FLS, FOFI, UF og Fx), i kontrollgruppen. Testene ble valgt ut blant de hukommelsestestene som viste en signifikant forskjell mellom gruppene. Fiberbanene ble valgt ut på bakgrunn av tidligere studier som har observert en sammenheng mellom spesifikke fiberbaner og læring, hukommelse og språk (McDonald et al., 2008). Sammenhengen ble undersøkt ved hjelp av Pearsons korrelasjonsanalyser, med signifikansverdien satt til $p < .05$.

Effekten av gruppe på kortikal tykkelse ble testet med to separate GLM-er gjennomført for hver verteks i korteks kontralateralt for primærskadeområdet (høyre hemisfære for HSEv og kontrollgruppen, og venstre hemisfære for HSEh og kontrollgruppen). Korreksjon for multiple sammenligninger ble gjort med permutasjonstesting (Monte Carlo-simulering), og antall permutasjoner var 10 000 for HSEv og 1341 for HSEh (uttømmende). Signifikansverdien for effekt av gruppe ble satt til $p < .05$.

For å undersøke forskjeller i subkortikalt volum mellom HSEv og kontrollgruppen, og HSEh og kontrollgruppen, ble verdier fra hvitsubstansinndelingene importert til SPSS (versjon 16.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago), og ANOVA-er ble gjennomført med hver struktur som avhengig og gruppe som uavhengig variabel. Signifikansverdien for forskjellen mellom gruppene ble satt til $p < .05$.

Resultater

Nevropsykologi

Tabell 2 viser demografiske variabler og resultater fra nevropsykologiske tester for HSE- og kontrollgruppen, samt en test av gruppeeffekt (ANOVA).

	<i>HSE-total</i> (<i>n</i> =5)	<i>HSEv</i> (<i>n</i> =3)	<i>HSEh</i> (<i>n</i> =2)	<i>Kontroller</i> (<i>n</i> =51)	<i>F</i>	<i>p</i>
Kjønn (K/M)	1/4	1/2	0/2	30/21		
Alder	33 (5)	32 (4)	35 (8)	33 (5)	.011	.917
Utdanning	<u>14</u> (1)	14 (1)	15 (1)	17 (2)	4.926	.031
BDI ^a	5 (8)	2 (2)	11 (12)	4 (3)	113 ^b	.888
MMSE ^c	27 (1)	27 (1)	28 (0)	29 (1)	28.511	.000
Terningmønster	53 (11)	58 (9)	44 (9)	57 (9)	1.323	.255
Matriser	28 (3)	29 (3)	26 (0)	30 (3)	2.315	.134
Ordforståelse	47 (10)	51 (8)	42 (13)	62 (6)	21.987	.000
Likheter	33 (2)	33 (3)	34 (0)	39 (4)	13.121	.001
PIQ	112 (12)	118 (11)	103 (6)	118 (10)	1.893	.175
VIQ	88 (6)	91 (5)	85 (9)	108 (8)	27.308	.000
FSIQ	100 (7)	103 (4)	94 (7)	113 (8)	14.444	.000
CVLT-innlæring	26 (10)	19 (3)	37 (8)	60 (11)	47.311	.000
CVLT-5 min	2 (2)	1 (0)	4 (4)	13 (3)	90.411	.000
CVLT-20 min	3 (2)	2 (1)	4 (3)	14 (2)	99.684	.000
CVLT-gjenkj.,kor.	12 (2)	13 (3)	12 (1)	15 (2)	13.368	.001
CVLT-gjenkj.,fp	13 (9)	17 (8)	8 (9)	1 (1)	9 ^b	.000
Stroop-farge	29 (6)	27 (4)	33 (8)	28 (4)	.768	.385
Stroop-ord	21 (4)	21 (4)	23 (4)	22 (4)	.027	.871
Stroop-fargeord	50 (11)	44 (8)	60 (8)	46 (8)	1.051	.310
Stroop-veksling	96 (53)	107 (71)	79 (9)	54 (14)	20.943	.000
Stroop-fargeord,feil	1 (1)	1 (1)	3 (1)	0 (1)	7.157	.010
Stroop,vekslingsfeil	<u>4</u> (5)	5 (6)	2 (1)	1 (1)	56 ^b	.019

Tabell 2. Nevropsykologiske testresultater for HSE- og kontrollgruppen. Standardavvik (SD) i parentes. Frihetsgrader = 1,54. ^a = mangler for fire deltagere i kontrollgruppen; ^b = Mann-Whitney U-statistikk; ^c = mangler for 15 deltagere mellom 24-30 år i kontrollgruppen. Fp = falske positive; fet skrift = HSV-gruppen er signifikant forskjellig fra kontrollgruppen ved $p < .01$; understreket = HSV-gruppen er signifikant forskjellig fra kontrollgruppen ved $p < .05$.

Det var ingen signifikant forskjell mellom HSE- og kontrollgruppen i alder, BDI terningmønster, matriser, utførings-IQ, Stroop-farge, Stroop-ord og Stroop-fargeord. Det var en signifikant ($p < .05$) forskjell mellom HSE- og kontrollgruppen for utdanning, MMSE, ordforståelse, likheter, verbal-IQ, fullskala-IQ, CVLT-innlæring, CVLT-utsatt (5 minutter), CVLT-utsatt (20 minutter), CVLT-gjenkjenning (korrekte), Stroop-veksling, Stroop-fargeord (feil) og Stroop-veksling (feil). Mann-Whitney U-test viste signifikant forskjell for CVLT-gjenkjenning (falske positive) og Stroop-vekslingsfeil.

Tabell 3 viser resultatene fra ytterligere nevropsykologiske tester, inkludert tester av visuospatial hukommelse, for HSE-gruppen og ni kontroller, samt en test av gruppeeffekt (ANOVA).

	<i>HSE-total</i> (<i>n</i> =5)	<i>HSEv</i> (<i>n</i> =3)	<i>HSEh</i> (<i>n</i> =2)	<i>Kontroller</i> (<i>n</i> =9)	<i>F</i>	<i>p</i>
Kjønn (K/M)	1/4	1/2	0/2	3/6		
Alder (år)	33 (5)	32 (4)	35 (8)	34 (3)	.544	.475
Utdanning	14 (1)	14 (1)	15 (1)	18 (3)	8.5 ^a	.059
CVMT-total	77 (7)	77 (10)	76 (3)	80 (3)	1.570	.234
CVMT-utsatt	<u>4</u> (1)	4 (1)	4 (0)	5 (1)	4.821	.049
FAS-bokstaver	34 (9)	36 (12)	33 (5)	48 (13)	4.443	.057
FAS-kategorier	30 (8)	33 (5)	27 (14)	47 (7)	17.097	.001
FAS-kategoriveksling	11 (4)	10 (3)	13 (6)	15 (3)	4.538	.055
FAS-kor. vekslinger	<u>11</u> (4)	10 (4)	13 (6)	16 (3)	5.585	.036
FAS-kategorifeil	1 (2)	1 (1)	3 (2)	2 (3)	.040	.846
FAS-repetisjonsfeil	3 (2)	4 (2)	2 (0)	2 (2)	.369	.555
Symbol-koding	72 (14)	77 (10)	64 (20)	81 (14)	1.434	.254
GP, dom.	64 (8)	61 (9)	69 (2)	62 (11)	.084	.776
GP, ikke-dom.	68 (11)	65 (6)	72 (20)	68 (8)	.003	.955
Rey-O-kopi	35 (1)	35 (1)	34 (0)	35 (2)	.603	.452
Rey-O-5 min	15 (4)	16 (2)	14 (6)	27 (5)	19.253	.001
Rey-O-30 min	15 (5)	16 (4)	15 (9)	26 (5)	12.602	.004
Tallhukommelse, forl.	9 (3)	9 (2)	9 (4)	9 (2)	.000	.987
Tallhukommelse, bakl.	6 (1)	7 (1)	5 (0)	7 (2)	.709	.416

Tabell 3. Utvidet nevropsykologisk profil for HSE-gruppen, sammenlignet med 9 aldersmatchede kontrollpersoner (frihetsgrader = 1,12). ^a = Mann-Whitney U-test. M Standardavvik i parentes. Fet skrift = HSV-gruppen er signifikant forskjellig fra ni deltagere i kontrollgruppen ved $p < 0.01$; understreket = HSV-gruppen er signifikant forskjellig fra ni deltagere i kontrollgruppen ved $p < 0.05$. FAS-kor. vekslinger = FAS-veksling

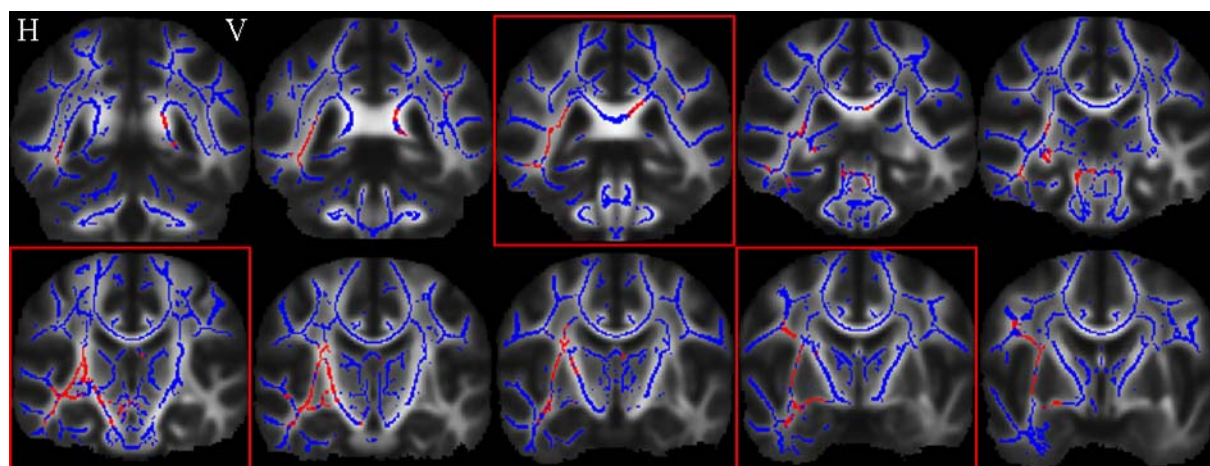
(antall korrekte vekslinger); dom. = dominant hånd; ikke-dom = ikke-dominant hånd Fp = falske positive; forl. = forleng; bakl. = baklengs.

Det var ingen signifikant effekt av gruppe på CVMT-total, tallhukommelse forlengs, GP (dominant og ikke-dominant hånd), koding, FAS-bokastaver, FAS-kategoriveksling (korrekte ord), FAS-repetisjons- og kategorifeil og Rey-Osterrieth kopi. Det var signifikant forskjeller i CVMT-utsatt (30 minutter), FAS-kategorier, FAS-kategoriveksling (korrekte vekslinger) og Rey-Osterrieth utsatt (5 og 30 minutter). Mann-Whitney U-test viste ingen signifikant forskjell for utdanning.

DTI

HSEv

Voksler med signifikant lavere FA hos HSEv sammenlignet med kontrollgruppen vises i figur 4 ($p < .05$, korrigerert for multiple sammenligninger). En oversikt over regionale effekter lavere FA hos HSEv vises i tabell 4.



Figur 4. Signifikant lavere FA i HSEv sammenlignet med kontrollgruppen. Høyre side på figuren angir deltakerens venstre side. H = høyre; V = venstre. Røde områder = signifikant lavere FA. Analysespesifikt skjelett (blått) overlatt snittvolum. Koronale snitt. Røde rammer (fra venstre, øverste rad) = Y 90, Y 105 og = Y 120.

Fiberbane	Tot.	Sig. (%)	FA		DA ($\times 10^{-3}$ s/mm ²)		DR ($\times 10^{-3}$ s/mm ²)		
			HSEv	Kontr.	HSEv	Kontr.	HSEv	Kontr.	
CCs	V	2346	289 (12)	.80 (.03)	.87 (.03)	1.63 (.07)	1.65 (.07)	.30 (.05)	.19 (.04)
CCt	V	3179	16 (1)	.79 (.06)	.86 (.04)	1.78 (.15)	1.73 (.10)	.33 (.11)	.22 (.05)
CE	H	1279	519 (41)	.39 (.05)	.46 (.03)	1.20 (.07)	1.17 (.05)	.65 (.09)	.55 (.04)
CIcp	H	902	369 (41)	.64 (.05)	.71 (.04)	1.46 (.15)	1.43 (.06)	.46 (.09)	.36 (.05)
CIpr	H	765	433 (57)	.55 (.03)	.63 (.05)	1.37 (.13)	1.36 (.06)	.55 (.07)	.44 (.06)
CH	V	141	7 (5)	.29 (.13)	.41 (.07)	1.77 (.27)	1.48 (.17)	1.17 (.32)	.78 (.12)

CRP	H	737	36 (5)	<u>.52</u> (.04)	<u>.60</u> (.06)	1.37 (.03)	1.30 (.08)	.58 (.04)	.48 (.06)
CRS	H	1402	198 (14)	<u>.58</u> (.06)	<u>.66</u> (.05)	1.32 (.12)	1.29 (.09)	<u>.48</u> (.09)	<u>.39</u> (.06)
Fx	H	262	154 (59)	.53 (.10)	.63 (.06)	1.35 (.13)	1.34 (.08)	<u>.57</u> (.16)	<u>.45</u> (.08)
FLI	H	6249	800 (13)	.49 (.04)	.57 (.04)	1.36 (.03)	1.30 (.05)	.61 (.06)	.49 (.05)
FLS	V	6579	45 (1)	.43 (.09)	.56 (.05)	<u>1.10</u> (.08)	<u>1.20</u> (.07)	.57 (.06)	.48 (.05)
FLS	H	7326	585 (8)	.44 (.03)	.51 (.03)	1.20 (.05)	1.16 (.05)	.60 (.06)	.51 (.04)
FLSt	V	3467	45 (1)	.43 (.09)	.56 (.05)	<u>1.10</u> (.08)	<u>1.20</u> (.07)	.57 (.06)	.48 (.05)
FLSt	H	2988	417 (14)	.45 (.03)	.52 (.03)	1.20 (.05)	1.17 (.06)	.59 (.05)	.50 (.04)
FO	V	6230	127 (2)	.81 (.02)	.89 (.03)	1.57 (.05)	1.64 (.08)	.27 (.03)	.17 (.04)
FOFI	H	9141	1171 (13)	.49 (.04)	.58 (.04)	1.37 (.07)	1.32 (.05)	.61 (.07)	.49 (.05)
FPT	H	406	1 (0)	.47 (.04)	.51 (.05)	1.10 (.11)	1.07 (.12)	.53 (.02)	.49 (.08)
FU	H	2242	39 (2)	.39 (.02)	.46 (.03)	1.24 (.06)	1.25 (.05)	.69 (.04)	.62 (.04)
PCM	H	2728	1 (0)	.51 (.03)	.58 (.09)	1.06 (.09)	1.05 (.16)	.53 (.06)	.43 (.11)
PCS	V	231	40	<u>.56</u> (.05)	<u>.63</u> (.05)	1.26 (.05)	1.25 (.09)	<u>.49</u> (.07)	<u>.41</u> (.05)
PCS	H	259	10	.50 (.03)	.55 (.04)	1.26 (.07)	1.25 (.07)	<u>.59</u> (.07)	<u>.52</u> (.06)
RAT	V	6920	115 (2)	.41 (.04)	.50 (.03)	<u>1.70</u> (.17)	<u>1.53</u> (.14)	1.03 (.18)	.75 (.11)
RAT	H	5856	259 (4)	.45 (.04)	.52 (.03)	1.19 (.03)	1.17 (.05)	.58 (.06)	.51 (.04)
TP	V	4069	2 (0)	.66 (.05)	.73 (.07)	1.44 (.06)	1.43 (.13)	.42 (.07)	.34 (.08)
TP	H	4586	777 (17)	.61 (.05)	.68 (.04)	1.41 (.12)	1.38 (.06)	.47 (.08)	.38 (.05)

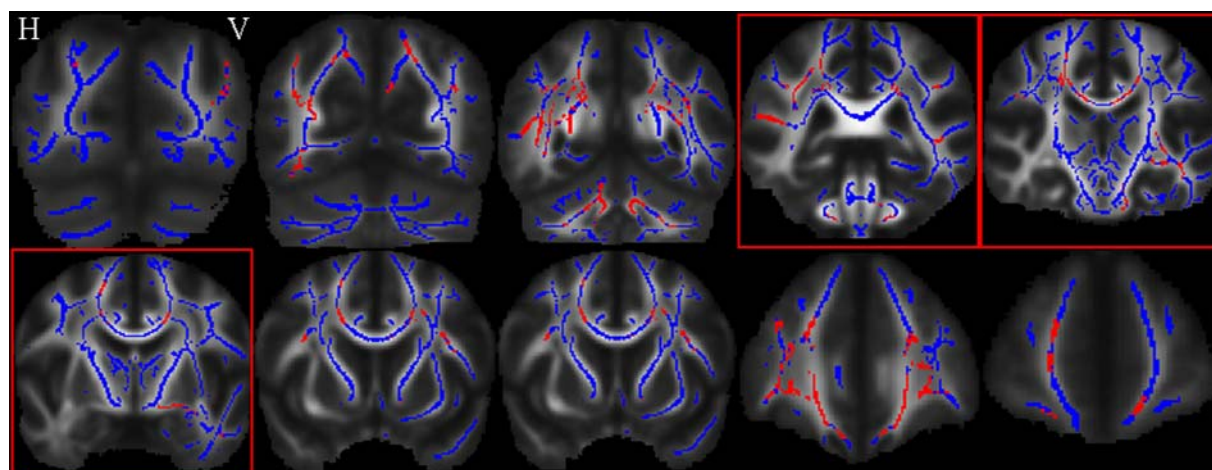
Tabell 4. (inkludert forrige side). Oversikt over regionale effekter i områder med lavere FA hos HSEv. Fet skrift = signifikant forskjell (mellom gruppene) ved $p < 0.01$; understreket = signifikant forskjell ved $p < 0.05$. FA, DA og DR er gjennomsnittsverdier (SD). Tot. = antall voksler i fiberbanen som overlappet med skjelett; Sig. (%) = antall voksler i fiberbanen som viste en signifikant lavere FA hos HSEv, prosent i parentes; HSE-V = HSEv; Kontroll. = kontrollgruppen; CCs/t = corpus callosum (splenium)/(truncus); CE = capsula eksterna; CIcp/pr = capsula interna (crus posterior)/(pars retrolentiformis); CH = cingulum (hippocampal-del); CRP/CRS = corona radiata (posterior)/(superior); Fx = Fornix crus/stria terminalis; FLI = fasciculus longitudinalis inferior; FLS/FLSt = fasciculus longitudinalis superior/(temporalis); FO = forceps occipitalis; FOFI = fasciculus occipitofrontalis inferior; FPT = fibrae pontis transversae; FU = fasciculus uncinatus; PCM/PCS = pedunculus cerebellaris (medius)/(superior); RAT = radiatio anterior thalami; TP = tractus pyramidalis; V = venstre; H = høyre. Totalt antall voksler i skjelettet var 122373, mens antall voksler som viste lavere FA var 4241 (av disse overlappet 3806 voksler med fiberbanene vist i tabellen).

FA var signifikant ($p < .05$, korrigert for multiple sammenligninger) lavere i fasciculus longitudinalis superior (FLS), fasciculus longitudinalis superior temporalis (FLSt), radiatio anterior thalami (RAT) og tractus pyramidalis (TP) (alle bilateralt), i capsula eksterna (CE), capsula interna (crus posterior og pars retrolentiformis) (CIcp og CIpr), corona radiata (posterior og superior) (CRP og CRS), corpus callosum (truncus og splenium) (CCt og CCs), fasciculus longitudinalis inferior (FLI), fasciculus occipitofrontalis inferior (FOFI), fasciculus uncinatus (FU), fibrae pontis transversae (FPT), forceps occipitalis (FO), fornix crus/stria

terminalis (Fx) og pedunculus cerebellaris (medius og superior) (PCM og PCS) (alle i høyre hemisfære), og i venstre cingulum (hippocampal-del) (CH) (se tabell X). I tillegg ble voksler med signifikant lavere FA utenfor nevnte fiberbaner identifisert i venstre CH, venstre Fx og høyre commissura anterior (CA). Ingen voksler viste signifikant høyere FA hos HSEv. I områdene med lavere FA hos HSEv, viste ANOVA at DA var signifikant høyere hos HSEv i venstre CH ($p < .01$) og venstre RAT ($p < .05$), og i kontrollgruppen FSLt ($p < .05$). Det var ingen signifikant forskjell i DA i de resterende områdene. DR var signifikant høyere hos HSEv i alle områder, bortsett fra FPT, PCM og venstre TP, som ikke viste en signifikant forskjell.

HSEh

Voksler med signifikant ($p < .05$, korrigert for multiple sammenligninger) lavere FA hos HSEh sammenlignet med kontrollgruppen vises i figur 5. En oversikt over regionale effekter av voksler som viste signifikant lavere FA hos HSEh vises i tabell 5.



Figur 5. Lavere FA i HSEh sammenlignet med kontrollgruppen. Høyre side på figuren angir deltakerens venstre side. H = høyre; V = venstre. Røde områder = signifikant lavere FA. Analysespesifikt skjelett (blått) overlatt snittvolum. Koronale snitt. Røde rammer (fra venstre, øverste rad) = Y 90, Y 105 og = Y 120.

Fiberbane	Tot.	Sig. (%)	FA		DA ($\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$)		DR ($\times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$)	
			HSEh	Kontr.	HSEh	Kontr.	HSEh	Kontr.
CCg	B 1770	701 (40)	.68 (.04)	.75 (.03)	1.51 (.08)	1.50 (.05)	.42 (.07)	.32 (.04)
CCs	B 2349	501 (21)	.69 (.01)	.76 (.03)	1.54 (.04)	1.52 (.06)	.40 (.02)	.31 (.03)
CCt	B 3167	987 (31)	.60 (.02)	.67 (.03)	1.54 (.04)	1.52 (.06)	.51 (.01)	.41 (.04)
CE	V 1431	90 (6)	.40 (.02)	.47 (.03)	1.16 (.11)	1.21 (.05)	<u>.62</u> (.03)	<u>.56</u> (.03)
CE	H 21	8 (38)	.34 (.04)	.53 (.07)	1.18 (.04)	1.21 (.08)	.71 (.05)	.48 (.06)
Clpr	V 743	79 (11)	<u>.53</u> (.05)	<u>.61</u> (.05)	1.37 (.13)	1.40 (.08)	<u>.57</u> (.02)	<u>.48</u> (.05)
CGC	V 2152	580 (27)	.45 (.01)	.54 (.03)	1.19 (.02)	1.25 (.04)	.57 (.02)	.49 (.03)

CGC	H	878	83 (9)	.33 (.00)	.42 (.03)	1.19 (.08)	1.13 (.04)	.70 (.05)	.58 (.03)
CH	H	149	11 (7)	.36 (.01)	.46 (.05)	1.25 (.01)	1.25 (.08)	.71 (.02)	.61 (.05)
CRA	V	1667	1054 (63)	.40 (.01)	.48 (.03)	1.13 (.01)	1.20 (.05)	<u>.61</u> (.02)	<u>.54</u> (.04)
CRA	H	1496	1052 (70)	.41 (.02)	.52 (.04)	1.22 (.06)	1.24 (.04)	.64 (.00)	.52 (.04)
CRP	V	699	126 (18)	.43 (.02)	.49 (.03)	1.36 (.03)	1.32 (.04)	.67 (.02)	.59 (.04)
CRP	H	717	228 (32)	.40 (.02)	.47 (.03)	1.40 (.00)	1.27 (.04)	.73 (.03)	.59 (.04)
CRS	V	1377	246 (18)	<u>.42</u> (.01)	<u>.50</u> (.04)	1.14 (.01)	1.22 (.06)	.60 (.02)	.54 (.05)
CRS	H	1390	313 (23)	.43 (.02)	.51 (.04)	1.21 (.09)	1.21 (.06)	.61 (.02)	.52 (.04)
Fx	V	332	87 (26)	.52 (.04)	.61 (.04)	1.37 (.04)	1.39 (.08)	.58 (.03)	.47 (.04)
FF	B	6561	2730 (42)	.47 (.02)	.56 (.03)	1.25 (.03)	1.28 (.04)	.57 (.03)	.48 (.03)
FLI	V	6816	714 (10)	.43 (.01)	.51 (.02)	1.24 (.01)	1.27 (.03)	.64 (.00)	.55 (.03)
FLI	H	2969	708 (24)	.44 (.00)	.53 (.03)	1.33 (.04)	1.29 (.04)	.65 (.02)	.53 (.04)
FLS	V	7962	851 (11)	.40 (.01)	.48 (.02)	1.14 (.00)	1.15 (.03)	.62 (.00)	.54 (.03)
FLS	H	5182	1551 (30)	.41 (.04)	.51 (.02)	1.22 (.04)	1.21 (.03)	.64 (.03)	.52 (.03)
FLSt	V	4503	448 (10)	.41 (.01)	.49 (.02)	1.16 (.00)	1.17 (.03)	.61 (.00)	.54 (.03)
FLSt	H	1892	598 (32)	.46 (.06)	.56 (.03)	1.31 (.06)	1.29 (.04)	.62 (.05)	.49 (.03)
FO	B	6175	492 (8)	.66 (.02)	.73 (.03)	1.57 (.02)	1.55 (.05)	.45 (.02)	.36 (.04)
FOFI	V	8389	1589 (19)	.41 (.01)	.49 (.02)	1.18 (.02)	1.22 (.03)	.62 (.00)	.54 (.03)
FOFI	H	6805	2610 (38)	.41 (.02)	.50 (.02)	1.25 (.02)	1.23 (.03)	.65 (.01)	.53 (.03)
FPT	B	410	157 (38)	.42 (.02)	.51 (.03)	1.09 (.03)	1.18 (.06)	<u>.57</u> (.00)	<u>.51</u> (.04)
FU	V	3577	970 (27)	.40 (.00)	.47 (.03)	1.14 (.01)	1.19 (.04)	.61 (.00)	.55 (.03)
FU	H	1059	709 (67)	.41 (.01)	.52 (.03)	1.23 (.05)	1.25 (.04)	.64 (.01)	.52 (.03)
PCI	V	205	122 (60)	.50 (.02)	.57 (.03)	1.26 (.02)	1.31 (.05)	<u>.56</u> (.02)	<u>.49</u> (.03)
PCI	H	210	123 (59)	.50 (.01)	.57 (.03)	<u>1.22</u> (.03)	<u>1.32</u> (.05)	.53 (.01)	.49 (.03)
PCM	B	2618	821 (31)	.50 (.02)	.58 (.03)	1.21 (.01)	1.26 (.04)	.53 (.02)	.46 (.03)
PCS	V	232	51 (22)	.48 (.05)	.57 (.04)	1.64 (.10)	1.56 (.08)	.76 (.03)	.59 (.05)
PCS	H	260	81 (31)	.49 (.02)	.59 (.04)	1.67 (.01)	1.61 (.07)	.73 (.02)	.57 (.06)
RAT	V	7490	1253 (17)	.41 (.01)	.49 (.02)	1.18 (.02)	1.22 (.03)	.61 (.01)	.54 (.03)
RAT	H	5478	1310 (24)	.40 (.00)	.49 (.02)	1.19 (.02)	1.21 (.03)	.65 (.01)	.54 (.03)
TP	V	4405	471 (11)	.53 (.01)	.60 (.02)	1.26 (.00)	1.28 (.04)	.52 (.02)	.44 (.03)
TP	H	4247	683 (16)	.47 (.01)	.54 (.04)	1.21 (.04)	1.24 (.05)	.58 (.00)	.51 (.03)

Tabell 5. (inkludert forrige side) Oversikt over regional reduksjon i FA hos HSEh. Fet skrift = signifikant forskjell (mellom gruppene) ved $p < .01$; understreket = signifikant forskjell ved $p < .05$. Tot. = totalt antall voksler i fiberbanen som overlappet med studiespesifikt skjelett; Sig. (%) = antall voksler i fiberbanen som viste en signifikant lavere FA hos HSEh, prosentvis-andel i parentes; HSE-H = HSEh; Kontroll. = kontrollgruppen;

CCg/s/t = corpus callosum (genu)/(splenium)/(truncus); CE = capsula eksterna; CIpr = capsula interna (pars retrolentiformis); CGC = cingulum (gyrus cinguli); CH = cingulum (hippocampal-del); CRA/CRP/CRS = corona radiata (anterior)/(posterior)/(superior); Fx = Fornix crus/stria terminalis; FF = forceps frontalis; FLI = fasciculus longitudinalis inferior; FLS/FLSt = fasciculus longitudinalis superior/(temporalis); FO = forceps occipitalis; FOFI = fasciculus occipitofrontalis inferior; FPT = fibrae pontis transversae; FU = fasciculus uncinatus; PCI/PCM/PCS = pedunculus cerebellaris (inferior)/(medius)/(superior); RAT = radiatio anterior thalami; TP = tractus pyramidalis; V = venstre; H = høyre. Totalt antall voksler i skjelettet var 118 710, mens antall voksler som viste lavere FA var 19 364 (av disse overlappet 14 381 voksler med fiberbanene vist i tabellen).

FA var signifikant lavere i corpus callosum (genu, CCt og CCs), CE, cingulum (gyrus cinguli) (CGC), corona radiata (anterior (CRA), CRP og CRS), FLI, FLS, FLSt, FOFI, FU, FPT, forceps frontalis (FF), FO, pedunculus cerebellaris (inferior (PCI), PCM og PCS), RAT og TP (alle bilateralt), i CIpr, Fx (begge i venstre hemisfære), og høyre CH. I tillegg ble lavere FA identifisert i venstre CA. Ingen voksler viste signifikant høyere FA hos HSEh. I områdene som viste signifikant lavere FA hos HSEv, viste ANOVA at DA var signifikant høyere hos HSEh i høyre CRP ($p < .001$), og i kontrollgruppen i høyre pedunculus cerebellaris inferior ($p < .05$). Det var ingen signifikant forskjell i DA i de resterende områdene. DR var signifikant høyere hos HSEh i alle områder, bortsett fra i høyre pedunculus cerebellaris inferior, som ikke viste en signifikant forskjell.

Kortikal tykkelse

GLM av forskjellen i kortikal tykkelse i kontralateral hemisfære for primærskadeområdet viste ingen signifikant effekt av gruppe verken for HSEv eller HSEh etter permutasjonsbasert korreksjon for multiple sammenligninger.

Subkortikalt volum

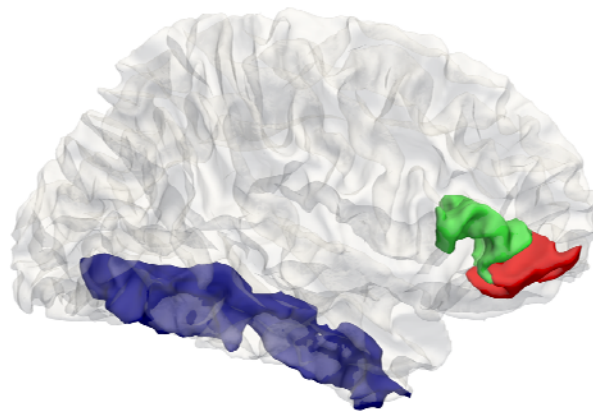
HSEv

Tabell 6 viser resultatene av ANCOVA av effekten av gruppe på subkortikalt volum, ICV-korrigert, i høyre hemisfære mellom HSEv og kontrollgruppen. Det var signifikante effekter for totalt hvitsubstansvolum, i gyrus fusiformis, gyrus pars orbitalis og gyrus pars triangularis. Figur 6 viser en 3D-figur med regionene som viste signifikante effekter.

<i>Struktur (høyre)</i>	<i>HSEv</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Cerebrum	257793 (45532)	<u>250416 (29167)</u>	10.124	.002
Ventriculus lateralis	7134 (4509)	7812 (3911)	.003	.960
Cerebellum hs	15934 (1983)	14934 (1503)	3.901	.054
Cerebellum gs	59696 (6167)	55988 (4793)	3.528	.066

Thalamus	7300 (1050)	7193 (558)	2.172	.147
Hjernestammen	21608 (2836)	21346 (2053)	1.879	.176
Hippocampus	4226 (975)	4396 (410)	.047	.830
Amygdala	1510 (473)	1687 (209)	1.050	.310
Striatum	9312 (1622)	9208 (755)	.305	.021
Gyrus fusiformis	7593 (1409)	<u>6752 (1027)</u>	11.397	.001
Gyrus pars orbitalis	1664 (155)	<u>1429 (274)</u>	4.172	.046
Gyrus pars triangularis	4199 (1333)	<u>3645 (678)</u>	5.516	.023

Tabell 6. (inkludert forrige side) Hvitsubstansvolum (mm^3) (SD) korrigert for ICV i et utvalg av regioner i høyre hemisfære for HSEv og kontrollgruppen (frihetsgrader = 1,52). Hs = hvitsubstans; gs = gråsubstans; understreket = gruppen har signifikant lavere volum ved $p < .05$.



Figur 6. 3D-figur av subkortikale regioner (fra en deltager i HSEv, tilfeldig valgt) som viste signifikant høyere hvitsubstansvolum i områder i høyre hemisfære i HSEv sammenlignet med kontrollgruppen. Grå = cerebral hvitsubstans; blå = fusiform hvitsubstans; grønn = pars triangularis; rød = pars orbitofrontalis.

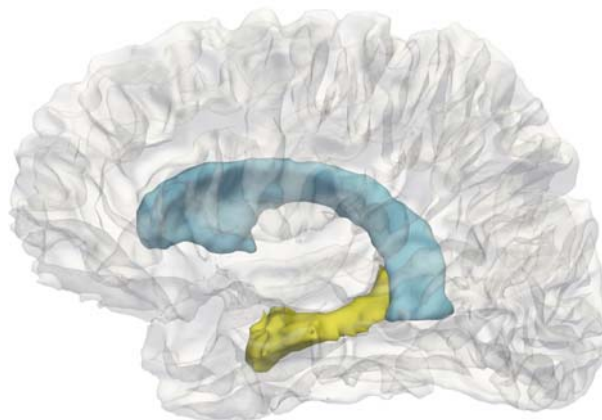
HSEh

Tabell 7 viser resultatene av ANCOVA av effekten av gruppe på subkortikalt volum, ICV-korrigert, i venstre hemisfære mellom HSEh og kontrollgruppen. Det var signifikante effekter i ventriculus lateralis og hippocampus (se Figur 7).

<i>Struktur (venstre)</i>	<i>HSEh</i>	<i>Kontrollgruppen</i>	<i>F-verdi</i>	<i>p-verdi</i>
Cerebrum	238623 (32476)	245847 (29690)	.148	.702
Ventriculus lateralis	15834 (6442)	<u>8505 (4517)</u>	6.439	.014
Cerebellum hs	12868 (3990)	14759 (1643)	2.941	.093
Cerebellum gs	52704 (560)	55673 (5140)	.639	.428

Thalamus	7258 (709)	7104 (619)	.564	.456
Hjernestammen	19676 (1730)	21346 (2053)	2.366	.130
Hippocampus	<u>3727</u> (103)	4298 (383)	5.823	.020
Amygdala	1513 (168)	1661 (216)	1.134	.292
Striatum	9135 (576)	9379 (774)	.159	.692
Gyrus fusiformis	6160 (680)	7129 (1000)	2.644	.110
Gyrus pars orbitalis	1030 (14)	1134 (237)	.351	.556
Gyrus pars triangularis	3732 (854)	3984 (772)	.167	.684

Tabell 7. (inkludert forrige side). Hvitsubstansvolum (mm^3) (SD) (ICV-korrigert) i et utvalg av regioner i venstre hemisfære for HSEh og kontroller (frihetsgrader = 1,51). Hs = hvitsubstans; gs = gråsubstans; understreket = gruppen har signifikant lavere volum ved $p < .05$.



Figur 7. 3D-figur av subkortikale regioner (fra en deltager i HSEh, tilfeldig valgt) som viste signifikant høyere (lys blå = ventriculus lateralis) og lavere (gul = hippocampus) volum i områder i venstre hemisfære hos HSEh.

Struktur/funksjon-korrelasjoner

Tabell 8 viser Pearsons korrelasjonskoeffisient mellom FA i utvalgte fiberbaner og nevropsykologiske hukommelsesmål i kontrollgruppen.

	<i>CVLT-innlæring</i>	<i>CVLT-utsatt (5 min)</i>	<i>CVLT-utsatt (20 min)</i>	<i>CVLT-gjenkj., korrekte</i>	<i>CVLT-gjenkj., fp</i>
CHv	<u>.273</u>	.326	<u>.304</u>	.226	.086
CHh	.091	.188	.128	.139	.086
Fxv	.103	.232	.181	.053	.021
Fxh	-.027	-.007	.009	-.034	.087
FSLv	<u>.250</u>	.347	.328	.197	.017
FLSh	.043	.166	.151	.178	.117
FOFiv	.132	<u>.254</u>	.224	<u>.241</u>	.167

FOFIh	-.003	.137	.128	.139	.165
FUv	.016	.160	.159	<u>.301</u>	.170
FUh	.017	.131	.158	<u>.248</u>	.198

Tabell 8. (forrige side inkludert). Korrelasjon mellom FA i utvalgte fiberbaner og utvalgte nevropsykologiske hukommelsesmål i kontrollgruppen. v = venstre, h = høyre. Fet skrift = signifikant ved $p < .01$; understreket = signifikant ved $p < .05$; verdiene vises i fiberbaner som overlapper med skjelettet for HSEv og kontrollgruppen (tilfeldig valgt); Fx = Fornix crus/stria terminalis; FF = forceps frontalis; FLI = fasciculus longitudinalis inferior; FLS/FLSt = fasciculus longitudinalis superior/(temporalis); FO = forceps occipitalis; FOFI = fasciculus occipitofrontalis inferior.

Korrelasjonsanalysene viste at CVLT-innlæring var positivt korrelert med høyere FA i CH og FLS, CVLT-utsatt (5 minutter) med CH, FLS og FOFI, CVLT-utsatt (20 minutter) med FLS, CVLT-utsatt (20 minutter) i CH og FLS, og CVLT-gjenkjenning (antall korrekte) i FOFI og FU (samtlige i venstre hemisfære), samt høyre FU. Korrelasjonene ble opprettholdt ved korreksjon av alder.

Diskusjon

Resultatene avdekket fire hovedfunn hos tidligere HSE-pasienter med unilateral MTL-lesjon sammenlignet med kontrollgruppen: 1) Betydelig, men ikke fullstendig selektiv, svikt i verbal og visuospatiale hukommelse, 2) lavere FA i hvitsubstans i kontralateral hemisfære, 3) fravær av signifikant tynnere korteks, og 4) både høyere og lavere volum i enkelte subkortikale regioner. I tillegg ble positive korrelasjoner mellom FA i spesifikke fiberbaner og resultater på verbale hukommelsestester observert i kontrollgruppen. I det følgende vil jeg først diskutere resultatene tilknyttet hver av hovedhypotesene, og deretter diskutere hjerneavbildningsfunnene i et bredere perspektiv sett i lys av hukommelsesvanskene i HSE-gruppen. Da dette er første gang en detaljert DTI-studie er blitt relatert til hukommelse i HSE, og disse funnene viste effekt i overlappende områder for HSE-gruppen samlet, vil diskusjonen av disse resultatene bli viet størst plass.

H1: Betydelig og selektiv svikt i verbal og visuospatial hukommelse

Sammenlignet med kontrollgruppen, viste HSE-gruppen med ett unntak, redusert hukommelse ved samtlige deltester, ved både verbalt og visuospatialt materiale. Samtlige deltester av verbal hukommelse (CVLT) viste signifikant effekt av gruppe. Samlet skåret HSE-gruppen over tre standardavvik lavere enn kontrollgruppen ved fire av fem deltester (CVLT-innlæring, CVLT-utsatt (5 og 20 minutter) og CVLT-gjenkjenning (falske positive)). Tester av visuospatial hukommelse viste signifikant effekt av gruppe ved Rey-O-utsatt (5 og

30 minutter). Her skåret HSE-gruppen samlet over to standardavvik lavere enn kontrollgruppen, som er en foreslått definisjon av svikt (Lezak, Howieson, Loring, Hannay, & Fischer, 2004). Funnene kan på bakgrunn av dette sies å vise en betydelig forskjell mellom gruppene i både verbal og visuospatial hukommelse, og dermed tegn på amnesi i HSE-gruppen innenfor begge domenene. Dette er i tråd med hypotesen. Ved CVLT-gjenkjenning (antall korrekte) og CVMT-utsatt var reduksjonen imidlertid mindre enn to standardavvik, og kan derfor sies å ikke utgjøre en slik svikt. Ved CVMT-total ble ingen signifikant forskjell observert. En av årsakene til dette kan være at disse oppgavene baseres på gjenkjenning, mens tre av fem CVLT-deltester, og Rey-O-utsatt krever gjenkalling (Lezak et al., 2004). Gjenkjenning har tidligere blitt vist å være mindre svekket enn gjenkalling hos skadepasienter (Aggleton & Shaw, 1996), noe som kan bidra til å forklare funnene.

Generelt er funnene ved hukommelsestestene som forventet fra tidligere lesjonsstudier av bilaterale MTL-lesjoner (Scoville & Milner, 1957; Stefanacci et al., 2000). Om dette kan forventes ved unilateral lesjon, som avdekket ved T2-vektet MR-avbildning i den aktuelle studien, er imidlertid mer uklart (Baxendale, 1998; Spiers et al., 2001). I slike tilfeller antas det gjerne at lesjon i dominant (vanligvis venstre) hemisfære fører til svikt i verbal hukommelse, mens lesjon i ikke-dominant (vanligvis høyre) hemisfære fører til svikt i visuospatial hukommelse (Dobbins et al., 1998; Frisk & Milner, 1990; M. L. Smith & Milner, 1981). Gruppene var dessverre for små til en formell test av materialspesifikk lateralisering av hukommelsesfunksjon. Uformell sammenligning viser at HSEh skåret høyere enn HSEv ved samtlige deltester av verbal hukommelse, men skårene var fortsatt minimum to standardavvik lavere enn i kontrollgruppen. Forskjellene i prestasjon mellom HSEv og HSEh ved Rey-O-utsatt (5 og 30 minutter) var minimale, men var noe bedre for HSEv. CVMT-utsatt viste identiske gjennomsnittsskårer for HSEv og HSEh. Det kan derfor hevdes en tendens til større svikt ved verbal hukommelse for HSEv, og ved visuospatial for HSHh, men likevel amnesi i form av svikt ved begge typer materiale for både HSEv og HSEh. Utvalget var imidlertid som nevnt for lite til at materialspesifikke tester kunne gjøres, og betraktningene omkring dette må derfor gjøres med varsomhet. Amnesien i HSE-gruppen vil diskuteres i lys av hjerneavbildningsfunnene nedenfor.

Signifikante gruppeeffekter ble også observert for Likheter, Ordforståelse, verbal-IQ, fullskala-IQ og FAS-kategorier. I tillegg viste Stroop-veksling, FAS-veksling (antall korrekte) og feil ved Stroop-fargeord og Stroop-veksling effekt av gruppe. De nevropsykologiske utfallene var altså ikke spesifikke for hukommelsestester.

I forhold til Ordforståelse, verbal-IQ og FAS-kategorier, hvor HSE-gruppen samlet og HSEh (men ikke HSEv) skåret over to (minimum) standardavvik lavere enn kontrollgruppen, kan dette til dels forklares av begrensede norskkunnskaper hos en av deltagerne i HSEh, som ikke har norsk morsmål og relativt kort bakgrunn i Norge. Dette forklarer nok imidlertid ikke alt, noe som støttes av at resultatet for HSEv var akkurat to standardavvik lavere ved FAS-kategori, som kan defineres som svikt. Svekkelse ved semantiske oppgaver er tidligere observert ved HSE, og antas å skyldes lesjoner i fremre deler av temporallappen (Lambon Ralph, Lowe, & Rogers, 2007; Noppeney et al., 2007). Dette kan antas å ha influert noe på prestasjonen ved CVLT, men de lave resultatene på Rey-O-utsatt (5 og 30 minutter) kan imidlertid tyde på at amnesien ikke kan forklares av dette alene. Ved Stroop-veksling derimot, hvor HSE-gruppen og HSEv (men ikke HSEh) skåret over tre standardavvik lavere enn kontrollgruppen, er skåren til en av deltagerne i HSEv svært mye lavere enn de andre, noe et forhold mellom minimum- og maksimum-skårer på 58-188 vitner om. Dette kan forklare det store avviket mellom gruppene. Hva som forårsaker denne svært lave skåren hos en av deltagerne er uklart. Svikt ved oppgaver som antas å teste eksekutiv fungering (veksling/inhibisjon) (Miyake et al., 2000), er tidligere observert i ulik grad ved HSE (Kapur et al., 1994; Stefanacci et al., 2000). Eksekutivfunksjoner knyttes ofte til frontale områder, og en slik svikt kan være relatert til lesjoner i orbitofrontale områder som kan observeres ved HSE (Hokkanen & Launes, 2007).

Ved de andre testene var forskjellen mellom HSE- og kontrollgruppen ikke under to standaravvik, og med avvikene i forhold til to av deltagerne nevnt ovenfor, kan forskjellen mellom gruppene derfor generelt sies å ha vært mer uttalt ved flertallet av hukommelsestestene, noe som er i tråd med hypotesten om relativt spesifikke hukommelsesvansker. Et unntak fra dette er imidlertid knyttet til semantisk funksjon, som diskutert ovenfor.

H2: Redusert mikrostrukturell integritet i hvitsubstans kontralateralt for unilateral MTL-lesjon

Resultatene viste redusert FA hos HSE-gruppen i en rekke fiberbaner kontralateralt for unilateral lesjon i MTL. HSEh viste i tillegg signifikant lavere FA i en rekke fiberbaner ipsilateralt utenfor primærskadeområdet (altså bilateralt). Denne studien er den første som systematisk undersøker hvorvidt mikrostrukturelle endringer i hjernens nervefibre er affektert i HSE i tilsynelatende normalt hjernevev god avstand fra primærskadeområdet.

Temporale- og andre limbiske fiberbaner

Voksler i assosiasjonsfiberbaner som forbinder temporallappen med andre deler av hjernbarken viste signifikant lavere FA i kontralateral hemisfære hos både HSEv og HSEh, nærmere bestemt i FLI, FU, FLS og FLSt. FLI knytter occipitallappene med temporallappene, FU forbinder anteriore deler av temporallappene (inkludert hippocampus) med orbitofrontal korteks og FLS forbinder frontal-, parietal-, occipital- og temporallappene (Mori et al., 2005). FLSt er en mindre, overlappende del av FLS. Voskler i kontralaterale, temporale deler av FOFI, som forbinder occipital- og frontallappene, viste også signifikant lavere FA. I tillegg ble signifikant lavere FA observert i capsula eksterna, som inneholder fiberbaner fra IFOF, UF og SLF, kontralateralt hos både HSEv og HSEh, samt ipsilateralt hos HSEh. CE er assosiert med hvitsubstansen i insula-området (Oishi et al., 2008). Signifikant lavere FA ble også observert ipsilateralt i FSL og FSLt. Voksler med signifikant lavere FA kontralateralt i HSE-gruppen ble også identifisert i CA, som forbinder anteriore og ventrale deler av de to temporallappene (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008).

Affeksjon av mediale og inferiore temporale områder, insula-regionen og orbitofrontal korteks kjennetegner alvorlig HSE, og er rapportert i en rekke studier både akutt (Demaerel et al., 1992; Hatipoglu et al., 2008) og sub-akutt (Colchester et al., 2001; Gitelman et al., 2001; Kapur et al., 1994; Stefanacci et al., 2000), og er også observert i en musemodell (Meyding-Lamade et al., 1999). Primærskadeområdet hos HSE-gruppen omfatter også disse områdene. Den eneste DTI-studien med HSE-pasienter har rapportert lavere FA i uncus og i insularegionen i akuttfasen (Herweh et al., 2007). Andre studier med diffusjonsvektet MR, hovedsakelig kasusstudier, har også rapportert økt diffusjon i temporallappen og insularegionen i akuttfasen (Heiner & Demaerel, 2003; Kuker et al., 2004; McCabe et al., 2003; Ohta et al., 1999). Stefanacci et al (2000) observerte signalforandringer i hvitsubstansen under insula og capsula eksterna ved vanlig MR-avbildning hos en tidligere HSE-pasient. Voksler som viste signifikant lavere FA i FLS og FLSt, bilateralt for HSE-gruppen, befant seg også utenfor temporallappen, i parietale områder. Affeksjon av parietallappen er observert tidligere, både sub-akutt (Gitelman et al., 2001; Kapur et al., 1994) og i en musemodell (Meyding-Lamade et al., 1999). Generelt kan tidligere studier derfor sies å være konsistente med våre funn.

Overnevnte studier har imidlertid evaluert hele hjernen eller spesifikke affekterte områder, både akutt og post-akutt, for å vurdere grad av affeksjon. Antatt uaffektete områder har ikke blitt evaluert isolert, og pasienter med bi- og unilaterale lesjoner har blitt evaluert

samlet. Det er derfor uklart i hvilken grad affeksjon mer distalt fra primærskadeområder, i antatt uaffekterte, normalt-utseende områder, har vært observert tidligere. Det er for eksempel uklart i hvilken grad motsatt hemisfære har vært affisert i tilfeller der det har blitt rapportert om unilateral lesjon (for eksempel (Herweh et al., 2007)). Denne studien er derfor den første som direkte undersøker hjerneområder langt fra primærskadeområdet, som utfra en nevreradiologisk vurdering ser upåfallende ut, men som er funksjonelt relevante for blant annet episodisk hukommelse.

Signifikant lavere FA i HSE-gruppen ble også observert i andre deler av det limbiske systemet, mer spesifikt i CH ipsilateralt og Fx kontralateralt. CH løper dorsalt ved CCs langs hippocampus ventralt (men ikke i selve hippocampus), med afferente forbindelser fra gyrus cinguli til entorhinal korteks i MTL (Mori et al., 2005). Signifikant lavere FA i kontralateral CH ble ikke observert i HSE-gruppen. Fx forbiner hippocampus og amygdala med diencefalon, og er vanskelig å skille fra hverandre ved dagens oppløsning ved DTI (Mori et al., 2005). Det gjør at ekstra forsiktighet er nødvendig ved tolkning av funn i disse relativt tynne fiberbanene. HSEh viste også signifikant lavere FA i vokslar i CGC bilateralt. Denne delen av cingulum er fiberbaner i gyrus cinguli (Mori et al., 2005). Ved manuell inspeksjon ble vokslar med signifikant lavere FA identifisert i CGC og Fx, begge ipsilateralt, for HSEv.

Affeksjon av cingulum sub-akutt er observert i flere studier (Damasio & Van Hoesen, 1985; Hatipoglu et al., 2008; Kapur et al., 1994; Kuker et al., 2004; Sener, 2001), og er også observert i en musemodell (Meyding-Lamade et al., 1999). Også affeksjon av fornix er observert sub-akutt ved HSE (Kapur et al., 1994). Affeksjon av cingulum antas også å være et kjennetegn ved HSE. På bakgrunn av typisk affeksjon av det limbiske system, inkludert MTL og cingulum, har det vært diskutert om HSV-1 har en spesiell affinitet for hjernevev i dette systemet (Baringer, 2008; Damasio & Van Hoesen, 1985). Andre studier har imidlertid ikke rapportert affeksjon av cingulum (Colchester et al., 2001; Gitelman et al., 2001; Stefanacci et al., 2000). I den aktuelle studien var det relativt få vokslar ipsilateralt i CH og CGC (detektert ved visuell inspeksjon for HSEv) som viste lavere FA både for HSEv og HSEh. Vokslene (7 vokslar for HSEv og 11 for HSEh) var blant de få i denne delen som ikke var maskert vekk i analysene som en del av primærskadeområdet, like ved CCs. Vokslar i kontralateral CH viste ikke signifikant lavere FA i HSE-gruppen. Cingulum ses imidlertid gjerne på som én fiberbane, hvor de lengste fibrene går mellom anteriore deler av temporallappen og orbitofrontale områder (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008), men er i det aktuelle atlaset delt i to på grunn av vansker knyttet til rekonstruksjon ved traktografi i områder som med høy kurvatur (Mori et al., 2005). I tidligere studier som både har rapportert og ikke rapportert

affeksjon i gyrus cinguli, er det uklart i hvilken grad den hippocampale delen har vært involvert. Lavere FA i CGC kontralateralt ble ikke observert hos HSEv, noe som støtter det generelle bildet av mer omfattende funn hos HSEh. Dette vil bli diskutert nedenfor.

Det er verdt å merke at vi observerer lavere FA i vokslers i kontralateral Fx og andre fiberbaner i kontralateral temporallapp, men ikke CH. En mulig forklaring kan være selektiv remyelinisering av kontralateral CH. Nyere studier indikerer at nevronal aktivitet (aksjonspotensialer) kan føre til en økning i myelin gjennom frigjøring av cytokin trofiske faktorer som støtter oligodendrocytter (Bengtsson et al., 2005; Demerens et al., 1996). Økt nevronal aktivitet kan derfor muligens stimulere myelinisering (Hugenschmidt et al., 2008). Det er imidlertid ikke gitt at lesjon i én hemisfære fører til økt aktivitet i motsatt hemisfære (Adriani et al., 2003). Det er også uklart hvorfor dette skulle ha skjedd i CH, og ikke andre fiberbaner kontralateralt for primærskadeområdet, og hypotesen må derfor ses på som spekulativ.

Fiberbaner utenfor temporale- og andre limbiske områder

Vokslers i fiberbaner utenfor temporale- og andre limbiske områder viste også signifikant lavere FA i HSE-gruppen, nærmere bestemt i CCs og CCt, samt FO, ipsilateralt for HSEv og bilateralt for HSEh. HSEh viste også lavere FA i CCg og i FF, bilateralt. Corpus callosum (CC) forbinder hemisfærene (Mori et al., 2005), og deles inn i en anterior del (genu/CCg), en sentral del (truncus/CCt) og en posterior del (splenium/CCs). FO består av projeksjoner fra CCs, mens FF er projeksjoner fra CCg (Wakana et al., 2004). Så vidt vi vet har ingen andre studier vist affeksjon av interhemisfæriske fibre ved HSE. Ipsilaterale fiberbaner i midtre og bakre deler av CC, samt FO, ligger både i nærheten av primærskadeområdet og forbinder primærskadeområdet med homologe regioner i motsatt hemisfære (Hofer & Frahm, 2006). Det er derfor mulig at både primæreffekter av HSV-1-viruset, eller sekundære effekter av unilateral lesjon kan forklare lavere FA i disse fiberbanene. HSEv viste kun ipsilateral involvering, noe som kan tas til inntekt for involvering i akuttfasen. HSEh viste igjen en mer utbredt involvering. Dette kan tolkes både som sterkere involvering akutt, med det vil også kunne gi mer sekundære skader.

Vokslers i flere fiberbaner i hjernestammen og cerebellum viste også lavere FA: TP og PCS, begge bilateralt. TP består hovedsakelig av fiberbaner fra presentral (motorisk) korteks til hjernestammen, mens PCS forbinder nucleus dentatus i cerebellum. HSEh viste også lavere FA i FPT (ipsilateralt), og PCI og PCM, begge bilateralt. PCI inneholder forbindelser mellom hjernestammen og cerebellum. PCM inneholder forbindelser mellom pons og cerebellum.

FPT er også en del av denne forbindelsen. Flere kasusrapporter har vist involvering av hjernestammen (Mertens et al., 1993; Sakakibara et al., 1998), og nylig ble signalforandringer observert i hjernestammen bilateralt (pedunculus cerebellar inferior og medius) i akuttfasen ved ulike MR-teknikker, inkludert diffusjonsvektet MR (Miura et al., 2009). En annen kasusrapport viste involvering av cerebellum i akuttfasen ved diffusjonsvektet MR-avbildning (Ohta et al., 1999). Affeksjon av cerebellum er også observert i en musemodell (Meyding-Lamade et al., 1999). Det er uklart om disse studiene er konsistente med våre data, men de støtter at både hjernestammen og cerebellum er affisert ved HSE.

Signifikant lavere FA ble også observert kontralateralt i vokslar i CRP, CRS og CIpr. Både corona radiata (CR) og capsula interna (CI) inneholder blant annet fiberbaner mellom thalamus og korteks (Mori et al., 2005). HSEh viste også lavere FA i CRP og CRS ipsilateralt, og CRA bilateralt. HSEv viste lavere FA i CIcp kontralateralt. Signifikant lavere FA ble også observert i vokslar i RAT bilateralt. RAT består av fiberbaner mellom thalamus og korteks. Hvitsubstanspatologi har blitt observert i CR og hvitsubstansen under insula hos en tidligere HSE-pasient (Stefanacci et al., 2000). Colchester et al (2001) observerte ingen signifikant atrofi i thalamus hos ni HSE-pasienter, mens Kapur et al (1994) rapporterte lesjoner i thalamus hos fem av ti pasienter i en langtidsoppfølging. Affeksjon av thalamus er også observert i en musemodell (Meyding-Lamade et al., 1999). Igjen kan både primære og sekundære effekter være mulige forklaringer, og det er i den forbindelse interessant at thalamus-atrofi gjerne observeres ved temporallappsepilepsi, hvor det er uklart om dette er direkte relatert til epileptisk aktivitet eller skyldes forbindelser med epileptiske regioner som hippocampus (Bonilha, Rorden, Castellano, Cendes, & Li, 2005).

Primære eller sekundære effekter?

Det er uklart om lavere FA utenfor primærskadeområdet skyldes affeksjon av hjernevev i akuttfasen, enten av HSV-viruset direkte eller sekundære immunmedierte mekanismer (Meyding-Lamade et al., 1999), eller sekundære effekter som følge av primærskaden. Da vi ikke har fulgt pasientene longitudinelt, kan vi bare spekulere omkring dette.

HSE kan føre til omfattende unilaterale lesjoner, men bilaterale lesjoner i temporallappene og andre strukturer er rapportert i flere studier både akutt (Demaerel et al., 1992; Domingues et al., 1998; Hatipoglu et al., 2008) og sub-akutt (Gitelman et al., 2001; Kapur et al., 1994; Stefanacci et al., 2000). Esiri (1982) rapporterte større forskjell i mengden av viralt antigen mellom hemisfærene i første uke sammenlignet med påfølgende uker, og foreslo at dette skyldes at HSE begynner i én hemisfære for så å spre seg til den andre. I

epikrisene fra MR-undersøkelsene av HSE-gruppen i akuttfasen beskrives signalforandringer kun unilateralt. Det kan likevel ikke utelukkes at kontralateral hemisfære har vært affektert uten at dette er synlig ved visuell inspeksjon av konvensjonelle MR-opptak. Interessant i denne sammenheng er en MR-spektroskopistudie som fant redusert N-acetyl-aspartate (NAA) kontralateralt for lesjon hos en HSE-pasient (Demaerel et al., 1992). Konsentrasjon av NAA, en metabolitt som nesten kun finnes i nevroner, antas å være en markør for nevronal funksjonell tilstand og integritet (Birken & Oldendorf, 1989). Sykdomstilstander som gir redusert eller skadet nevronal funksjon medfører en reduksjon av NAA (Ross & Bluml, 2001). Positiv korrelasjon mellom FA og NAA har blitt observert (J. J. Wang et al., 2009), noe som vil være forventet ved tap eller skade av nevroner som reduksjon i NAA sannsynligvis er et uttrykk for. Dette kan indikere at også kontralateral hemisfære har vært affektert i tidligere studier, selv om dette ikke har vært synlig ved konvensjonell MR-avbildning.

Alternativt er det mulig at signifikant lavere FA i den kontralaterale hemisfæren skyldes effekter sekundært til lesjonen. Degenerering av fiberbaner distalt for primære lesjoner er vanlig i mange sykdommer i sentralnervesystemet (Pierpaoli et al., 2001). Økt diffusjon har blitt observert i NAWM kontralateralt for homologe lesjonsområder hos pasienter med MS (Werring et al., 2000). Forfatterne diskuterer om dette kan være mediert av interhemisfæriske fiberbaner som krysser den akutte lesjonen, med etterfølgende Walleriansk degenerasjon (Coleman, 2005). Fiberbaner som forbinder homologe temporale regioner i hver hemisfære krysser corpus callosum i splenium (Hofer & Frahm, 2006). Dette området viste redusert FA i HSE-gruppen. Funnene i NAWM i MS kan imidlertid også oppstå hvis MS er en diffus hvitsubstanssykdom med en multi-fokal natur (Horsfield & Jones, 2002). Samtidig ble det ikke observert redusert FA i kontralateral CH, noe en kunne forvente ut fra en tankegang om påvirkning av homologe kontralaterale områder, da hoveddelen av denne fiberbanen ipsilateralt består av væskefylt hulrom. I tillegg observeres signifikant lavere FA i flere områder, som gyrus cinguli bilateralt hos HSEh, hvor det ikke er tilsvarende lesjon i en av hemisfærene slik det er i den mediale temporallapp. Dette taler mot at redusert FA skal ha oppstått sekundært til lesjon i kontralateral hemisfære. Samlet sett kan dette indikere at reduksjonen i FA er forårsaket av affeksjon av hjernevev også kontralateralt for primærskadeområdet i akuttfasen. Hypotesene er imidlertid ikke gjensidig ekskluderende. Det er mulig å anta at det kan være snakk om en kombinasjon av primære og sekundære effekter, med en relativ overvekt av effekter som følge av affeksjon i akuttfasen.

Selv om en rekke vokslar i ulike fiberbaner viste redusert FA for både HSEv og HSEh, var både omfanget og utbredelsen større for HSEh. Det generelle bildet var at HSEh viste effekter bilateralt mens HSEv viste effekter i hovudsak kontralateralt for primærskadeområdet. En av grunnene til dette kan være at antall permutasjonar for HSEh var begrenset (1341 versus 10 000 for HSEv) på grunn av færre deltagere (1 deltager mindre) i HSEh, som begrenser antall mulig permutasjonar. Testen er fortsatt valid, men gir større grad av usikkerhet og større feilrate. En annan forklaring kan være at HSEh var hardere rammet av HSE. Kvalitative vurderingar av spesialist i nevreradiologi av T2-vektede MR-bilder tyder på at en av pasientene i HSEh (pasient 5) har mest uttalt skade i primærskadeområdet, og også tegn til signalforandringar i frontale områder i samme hemisfære. Dette kan tyde på større affeksjon, som også kan ha påvirket andre NAWM-områder i akuttfasen og/eller gitt større sekundære effekter.

Et annet poeng er at lav FA ikke nødvendigvis er et uttrykk for patologi eller relatert til lavere kognitiv fungering, som hittil i diskusjonen har vært et uutalt premiss. Lavere FA kan skyldes strukturelle endringar i hjernevev, som tap av aksoner og gliose (Pierpaoli et al., 2001), men FA er imidlertid lavere i deler av hjernen hvor fiberretningene er mindre homogene inntenfor en voksel (kryssende fiberbaner) (Pierpaoli & Basser, 1996). Tuch et al. (2005) observert for eksempel positiv korrelasjon mellom FA og reaksjonstid, og både positive og negative korrelasjonar mellom FA og en elektrofysiologisk, kognitiv komponent har blitt observert (Westlye et al., 2009a). Det er derfor vanskelig å utelukke at FA i enkelte områder ikke er et uttrykk for kryssende fiberbaner. Oppfølgingsanalyser med metoder som beregner flere fiberbaner i hver voksel (Behrens, Berg, Jbabdi, Rushworth, & Woolrich, 2007) vil kunne bidra til å kartlegge dette.

Flere metodemessige faktorer kan tenkes å ha bidratt til å skape den observerte forskjellen mellom HSE- og kontrollgruppen. En mulig kilde til feil er koregistreringen av FA-volumene til standardtemplatet. Da HSE-gruppen har lesjon i enten høyre eller venstre MTL som gjør hjernene avvikende fra templatet, kan en ikke-lineær registrering gi systematiske forskjeller. Vi maskerte ut disse områdene slik at registreringsprosessen skulle basere seg på hjerneområder som var tilstede både i templatet og i HSE-gruppen. I tillegg gjør bruken av TBSS analysene mindre sårbare for systematiske forskjeller i koregistrering. Det er derfor lite trolig at resultatene kan forklare som følge av dette.

Nevrobiologiske mekanismer

En rekke nevrobiologiske mekanismer kan være ansvarlig for redusert FA i HSE-gruppen, og MRI-studier alene kan ikke differensiere mellom de ulike. FA er et mål som beregnes ved hjelp av eigenverdiene i hver voksel (Pierpaoli & Basser, 1996). Lavere FA kan skyldes lavere DA og/eller økt DR. DA reflekterer grad av diffusjon av vannmolekyler langs fiberretningen, mens DR reflekterer grad av diffusjon vinkelrett på fiberretningen. FA er et velegnet og sensitivt mål på vevspatologi- og -morfologi, men mangler spesifisitet i forhold til underliggende mekanismer (Song et al., 2002). De eksakte nevrobiologiske mekanismene som underligger aksial og radial diffusjon i hjernens hvitsubstans er ikke kjent. Song et al. (2002) observerte høyere DR i en musemodell uten myelin i SNS uten samtidig tegn til aksonalskade, men ingen endring i DA, og relaterer økt DR til mangel på myelin. I en musemodell av retinal iskemi, som antas å forårsake aksonal degenerering og deretter demyelinisering i den optiske nerve, sank DA tidlig etter blødningen, uten endring i DR før senere i forløpet (Song et al., 2003) Funnene antas å være konsistente med forventede og histologisk dokumentert sekvensiell utvikling etter skade i den optiske nerven: Først aksonal degenerering, og deretter demyelinisering. Reduksjon i DA har blitt relatert til aksonal degenerering (Song et al., 2003). Lignende funn, med en tidlig reduksjon i DA med påfølgende økning i DR, har blitt observert hos pasienter som har gjennomgått selektiv, kirurgisk lesjon i corpus callosum (Concha, Gross, Wheatley, & Beaulieu, 2006).

Nesten samtlige områder som viste lavere FA i HSE-gruppene viste også signifikant høyere DR, i de fleste tilfellene også uten endring i DA. Vi kan derfor spekulere i at signifikant lavere FA i HSE-gruppen i de fleste tilfeller er relatert til demyelinisering. I følge Baringer (2008) påvirkes alle celleelementer i akutfasen av HSE, blant annet oligodendrocytter. Demyelinisering skyldes vanligvis en direkte skade av oligodendrocyttene (Franklin & French-Constant, 2008). Koenig, Rabinowitz, Day og Miller (1979) rapporterte om en 28 år gammel mannlig HSE-pasient med hvitsubstanslesjoner, som ved biopsi viste celleassosierte, degenererende endring i myelin. Ueda, Miyasaki og Kuroiwa (2003) observerte også hvitsubstanslesjoner i en 69 år gammel mann. Funnen i begge kasusrapportene var sub-akutt, uten tegn til reaktivering av HSV-1. Ueda et al. (2003) foreslår derfor at involvering av hvitsubstans ved HSE består av demyelinisering forårsaket av autoimmune prosesser.

Nevroner og astrocytter påvirkes imidlertid også ved HSE, med påfølgende nekrose og gliose (Whitley, 2006), som kan føre til en generell reduksjon i anisotropi, også DA (Pierpaoli

et al., 2001). Meyding-Lamadé et al. (1999) fant ingen tegn til demyelinisering, men astrocytose, gliose og inflammatorisk reaksjon, i en musemodell med HSE ved 6 måneder. I MS, som også er en inflammasjon, antas det både å skje demyelinisering, aksontap og nevronal skade (Hauser & Oksenberg, 2006). Song et al. (2002) rapporterte 20 % økning i DR hos mus uten myelin sammenlignet med kontrollmus, og andre faktorer for grad av anisotropi antas derfor å spille inn, for eksempel fibertetthet, aksondiameter, integriteten til cellemembraner, etc. (Beaulieu, 2002; Song et al., 2002; Tuch et al., 2005). Det er derfor vanskelig å trekke klare nevrobiologiske konklusjoner med bakgrunn i observasjonen om økt DR i HSE-gruppen men det kan altså tenkes at forskjeller i myeliniseringsgrad kan være en sentral mekanisme.

At tolkningen av underliggende nevrobiologiske mekanismer er komplisert bekreftes av at områder i fem fiberbaner også viste signifikante forskjeller i DA. FLS/FLSt ipsilateralt (overlappende vokslar i dette tilfellet) viste både lavere DA, og høyere DR, i HSEv, mens PCI ipsilateralt viste lavere DA, og høyere DR som dog ikke var signifikant, i HSEh. Lavere DA har blitt relatert til aksonal degenerering (Song et al., 2003), og resultatene kan derfor indikere både aksonal degenerering og demyelinisering i FLS/FLSt i HSEv, og aksonal degenerering i PCI. Det er imidlertid uklart hvorfor dette mønsteret er spesifikk for enkelte fiberbaner. Vokslar i CH og RAT for HSEv, og CRP for HSEh, viste både økt DA og DR. Pierpaoli et al. (2001) observerte en økning i DA i primære lesjoner, mens sekundære lesjoner med Walleriansk degenerering viste redusert DA. Både de primære og sekundære lesjonene viste redusert anisotropi, og dermed en økning i DR, og det antas at forskjellen i DA reflekterer strukturelle endringer i lesjonene: I regioner som er primært affektert kan nekrose føre til dannelse av cyster fylt med CSF, som øker innholdet av uhindret, isotropisk diffunderende vann og global økning i diffusivitet i alle retninger (økning i DA og DR). At alle tre områdene som viste høyere DA i tillegg til høyere DR var ipsilateralt og i nærheten av primærskadestedet kan tolkes som støtte for dette. Det er imidlertid uklart hvorfor vokslar i akkurat disse fiberbanene skulle vise større generell diffusivitet enn andre vokslar i nærheten av primærskadeområdet.

En alternativ forklaring til økt DA kan være aksontap (Roosendaal et al., 2009). Økt DA er observert ved MS, hvor aksontap forekommer tidlig i forløpet. FA er som nevnt lavere i vokslar uten uniform fiberorientering sammenlignet med områder hvor fiberbanene er orientert i samme retning (Pierpaoli & Basser, 1996). Tap av aksoner kan føre til en større koherens i fiberretninger innenfor en voksel i områder hvor koherensen i utgangspunktet er lav, som kan føre til en økning i FA (Pierpaoli et al., 2001). Fibertetthet vil imidlertid påvirke

både aksial og radial diffusivitet, og aksontap vil ganske raskt også føre til demyelinisering (Tsunoda, Kuang, Libbey, & Fujinami, 2003), og det er vanskelig å predikere hvor mye denne tettheten vil påvirke diffusjonen i ulike retninger (Song et al., 2002). Større kunnskap om de underliggende nevrobiologiske mekanismene bak DA og RD må derfor til for å styrke de nevrobiologiske fortolkningene av de aktuelle funnene.

H3: Tynnere korteks og lavere subkortikalt volum kontralateralt for unilateral MTL-lesjon

Kortikal tykkelse

Vi observerte ingen signifikant effekt av gruppe på kortikal tykkelse i NAGM i hemisfæren kontralateralt for en unilateral skade i MTL og nærliggende områder. To studier har spesifikt kvantifisert gråsubstans hos tidligere HSE-pasienter (Gitelman et al., 2001; Noppeney et al., 2007). Reduksjon i gråsubstanskonsentrasjon ble observert i MTL (inkludert amygdala og hippocampus), temporalpolen, fremre del av laterale temporale korteks, gyrus rectus og insula. Disse studiene tok imidlertid utgangspunkt i hele hjernen, og fem av åtte pasienter hadde bilaterale lesjoner i fremre deler av både de mediale og laterale temporallappene. Disse studiene er derfor ikke direkte sammenlignbare med aktuelle studie. Flere andre studier har rapportert langtidseffekter ved HSE, men disse har sett på generelt volum i ulike regioner, og ikke spesifikt på gråsubstans (Colchester et al., 2001; Kapur et al., 1994; Stefanacci et al., 2000).

Det finnes flere mulige forklaringer på nullfunnet i kortikal tykkelse mellom gruppene. En tolkning er at den kortikale affeksjonen var begrenset til primærskadeområdet. Dette kan i så fall tyde på en selektiv akutt eller sub-akutt preservasjon av gråsubstans, da lavere FA i kontralateral hemisfære tyder på bilateral affeksjon i hvitsubstans. Som nevnt antas imidlertid alle cellelemnter å påvirkes ved HSE, og affeksjon observeres i både grå- og hvitsubstans (Hatipoglu et al., 2008; Kapur et al., 1994; Koenig, Rabinowitz, Day, & Miller, 1979; Stefanacci et al., 2000; Ueda, Miyasaki, & Kuroiwa, 2003), som primærskadeområdet i denne studien. Nevronaltap kan føre til hvitsubstansskader ved Walleriansk degenerering (Tsunoda et al., 2003), men skade på aksoner i hvitsubstans kan også komme før, og føre til celledød, som vil kunne føre til atrofi og reduksjon i tykkelse (Trapp et al., 1998). Kortikal atrofi er observert i MS, relatert til lesjonsomfang i hvitsubstans (Charil et al., 2007) og i områder med redusert FA (Bodini et al., 2009). En selektiv preservasjon av gråsubstans er derfor mindre trolig, og ut fra dette kunne en muligens forvente primære eller sekundære effekter også i gråsubstans.

En annen forklaring av nullfunnet kan være at FA er et mer sensitivt mål enn kortikal tykkelse i denne gruppen. Både FA og kortikal tykkelse er redusert hos MCI-pasienter, noe som indikerer at begge deler er sensitiv for patologisk endring (Walhovd et al., 2008; L. Wang et al., 2009). Forholdet mellom FA og volum av hvitsubstans er imidlertid komplekst (Fjell, Westlye et al., 2008). Hugenschmidt et al. (2008) diskuterer om subtile endringer i hvitsubstans kan avdekkes av FA i forkant av endringer i volum. Dette kan støtte en hypotese om større sensitivitet i FA sammenlignet med kortikal tykkelse og volumetriske mål. Det bør imidlertid anmerkes at metodene for undersøkelse av kortikal tykkelse og FA i aktuelle studie, ikke er identiske. Muligheten for ulik sensitivitet i metodene er derfor tilstede, og sammenligninger må derfor gjøres med forsiktighet.

Subkortikalt volum

I denne studien observerte vi signifikant effekt av gruppe på volum av enkelte subkortikale strukturer kontralateralt for en unilateral skade i MTL og nærliggende områder. Mer spesifikt var volumet av cerebrum (totalt), gyrus fusiformis, gyrus pars orbitalis og gyrus pars triangularis større hos HSEv enn i kontrollgruppen. Volumet i hippocampus var lavere, mens volumet av ventriculus lateralis var større, i HSEh sammenlignet med kontrollgruppen.

At effektene var ulike for HSEv og HSEh var uventet og kompliserer tolkning av resultatene. Redusert volum i subkortikale strukturer, samt større ventrikler, er observert i ulike pasientgrupper (Fjell, Walhovd et al., 2008; Jack et al., 2008; Walhovd et al., 2007) og ved aldring (Salat et al., 2009; Walhovd et al., 2005), og kan derfor være uttrykk for patologiske eller degenerative prosesser. Redusert volum av hippocampalformasjonen (og parahippocampal gyrus) er observert hos fem tidligere HSE-pasienter med bevart volum av amygdala (Yoneda et al., 1994). Stefanacci, Buffalo, Schmolck og Squire (2000) observerte skade i periventrikulære regioner. Også Colchester et al. (2000) observerte redusert hippocampusvolum i en gruppe tidligere HSE-pasienter. Med forbeholdene som er diskutert over, kan dette sies å være konsistent med redusert volum av hippocampus og ventriculus lateralis hos HSEh, og uendret i amygdala i begge HSE-gruppene, men ikke konsistent for hippocampus og ventriculus lateralis for HSEv.

Som nevnt kan FA-funnene sammen med kvalitativ vurdering av T2-vektede MR-bilder tyde på at HSEh var mer affektert enn HSEv. Dette kan være en forklaring på volum-funnene for HSEh, men bidrar ikke til fortolkningen av volumøkningene observert hos HSEv. Gitt at lavere FA er uttrykk for patologi, kan de subkortikale volum-funnene for HSEh sies å være konsistent med observasjonen av lavere FA kontralateralt for primærskadeområdet.

Skjelettet i TBSS omfatter ikke hippocampus, og selv om lavere FA vokslers i CH ikke ble observert direkte, viste vokslers i nærliggende områder, samt nær ventriculus lateralis, lavere FA. Sammenhengen mellom hvitsubstansvolum og FA er imidlertid uklar. Fjell et al. (2008) viste nylig, med lignende metoder som i denne studien, en moderat til svak sammenheng mellom FA og subkortikalt volum, men både negative (majoriteten) og positive korrelasjoner (Fjell, Westlye et al., 2008).

Observasjonene av negativ korrelasjon mellom FA og subkortikalt volum, kan være konsistent med funnene for HSEv; redusert FA i enkelte områder og økt volum i andre områder. Aldersrelaterte nevrobiologiske effekter kan ha motsatt effekt på FA og subkortikalt volum (Fjell, Westlye et al., 2008), som overflødig myelinisering (Peters, Moss, & Sethares, 2000) og væskefylte bobler i myelinen (Peters & Sethares, 2002). Det er mulig at lignende prosesser kan forekomme ved annen patologi, som ved HSE, og manifesteres ved lavere FA i kontralateral temporallapp og økning i volum i fusiform gyrus (Kochunov et al., 2007). Redusert FA observeres imidlertid ikke frontalt i HSEv, mens det observeres en økning i volum i gyrus pars orbitalis og triangularis, to frontale områder, eller i HSEh, og taler i mot en slik hypotese.

Et annet interessant aspekt i Fjell et al. (2008) er observasjonen av positiv korrelasjon mellom DR og subkortikalt volum i enkelte regioner. Mulige årsaker som kan affektere diffusivitetsmål og volum ulikt diskuteres, blant annet lavere fibertetthet, med mer rom utenfor cellene. Vi observerte også signifikant høyere DR og volum i enkelte områder for HSEv, men ikke i de samme områdene. Denne og overnevnte tolkninger av våre funn er spekulative, og for alle tolkninger er det uklart hvorfor det skulle være en forskjell i sammenhengen i FA og subkortikalt volum mellom HSE-gruppene.

H4: Regioner som viser strukturelle endringer hos de tidligere HSE-pasientene, er relatert til hukommelsesfunksjoner i kontrollgruppen.

Gruppeforskjeller mellom HSE-gruppen samlet (tilsvarende områder for både HSEv og HSEh) og kontrollgruppen ble kun observert ved FA. Vi undersøkte derfor om endringer i diffusjonsmønster viste en sammenheng med en verbal hukommelsesoppgave i kontrollgruppen. Dette ville kunne styrke teorien om nevrokognitive effekter av mikrostrukturelle forhold målt ved FA, og dermed bidra til å forklare amnesien hos de tidligere HSE-pasientene.

Nevrokognitive effekter av mikrostrukturelle forhold målt ved FA

Vi observerte positive korrelasjoner mellom FA i enkelte fiberbaner og resultater på utvalgte nevropsykologiske hukommelsestester i kontrollgruppen. Korrelasjon mellom FA og CVLT-innlæring og CVLT-utsatt (5 og 20 minutter) i kontrollgruppen ble observert i vokslers overlappende med venstre CH og venstre FLS. Vokslers som overlappet med venstre FOFI viste en signifikant positiv korrelasjon med CVLT-utsatt (5 minutter), mens vokslers som overlappet med både venstre og høyre FU viste en signifikant positiv korrelasjon med antall korrekte i CVLT-gjenkjenning.

Flere studier har vist sammenheng mellom FA og atferdsmål i ulike pasientgrupper, for eksempel ved MS (Roosendaal et al., 2009). En sammenheng mellom verbal hukommelsesprestasjon og diffusjonsmønster i fiberbanene CH, FLS, FU og IFOF har blitt rapportert hos pasienter med temporallappsepilepsi (TLE) (McDonald et al., 2008). Det er imidlertid få studier som har rapportert dette i en ung normalpopulasjon. Begre, Frommer, von Kanel, Kiefer og Federspiel (2007) observerte imidlertid en sammenheng mellom intravoksel koherens derivert fra DTI og en visuell hukommelsestest hos 17 deltagere i 20-årene. Den observerte sammenhengen mellom FA og hukommelsesmål i vår kontrollgruppe kan derfor sies å støtte en hypotese om at individuelle forskjeller i mikrostrukturelle forhold i hjernens hvitsubstans har betydning for kognitiv funksjon. Dette er ikke veldig overaskende, da vellykket episodisk hukommelse er avhengig av integrasjon av informasjon fra mange ulike hjerneområder, noe som igjen forutsetter velfungerende fiberbaner. Som nevnt har imidlertid enkelte studier observert uventede sammenhenger mellom FA og funksjonelle mål (Tuch et al., 2005; Westlye et al., 2009a), og McDonald et al. (2008) observerte ingen signifikant sammenheng mellom diffusjonsmønster og visuospatial hukommelse hos TLE-pasienter. Forholdet mellom diffusjonsmønster og kognisjon er derfor uklart, selv fiberhetrogenitet innenfor en voksel, som tidligere diskutert, er en mulig forklaring.

Støtte til teorien om en sammenheng mellom mikrostrukturelle forhold i ulike fiberbaner og kognisjon, kan ha implikasjoner for funnene diskutert ovenfor. HSE-gruppen kan sies å ha både visuell og visuospatial amnesi. Samtidig hadde HSE-gruppen signifikant lavere FA i vokslers i samtlige fiberbaner som viste positive korrelasjoner mellom FA og CVLT i kontrollgruppen. Dette kan indikere at redusert mikrostrukturell integritet målt ved FA i ulike fiberbaner i HSE-gruppen kan bidra til gruppeforskjellene i kognitiv funksjon.

Det er imidlertid usikkerhet knyttet til en slik fortolkning. Da vi ikke har undersøkt sammenhengen mellom FA og hukommelsesfungering i HSE-gruppen direkte, er det uklart

om FA bidrar til å forklare hukommelsesfunksjon utover det som kan forklares av unilateral MTL-lesjon i denne gruppen. Dette vil diskuteres nærmere nedenfor. Videre gir en korrelasjon mellom FA og CVLT i kontrollgruppen ikke grunnlag for slutninger om en årsakssammenheng mellom målene. Det er derfor for tidlig å trekke klare konklusjoner om hvordan mikrostrukturelle forhold utenfor lesjonsområdet bidrar til å forklare hukommelsesfunksjon i skadegruppen, men dataene fra denne undersøkelsen åpner for at mikrostrukturelle forhold i ellers normalt utseende hjernevev kan bidra til å forklare amnesien disse pasientene opplever.

Amnesi i HSE-gruppen i lys av strukturelle gruppeforskjeller i kontralateral hemisfære

I en gruppe med fem tidligere HSE-pasienter med anterograd amnesi, har vi i denne studien observert signifikant lavere FA i flere områder kontralateralt for en unilateral lesjon i MTL. Vi fant ingen forskjeller i kortikal tykkelse, mens enkelte subkortikale strukturer viste forskjeller i volum, uten at disse var felles for HSE-gruppen samlet. FA i utvalgte fiberbaner og resultater på en verbal hukommelsestest viste signifikant sammenheng i kontrollgruppen. Disse funnene er diskutert ovenfor.

Et viktig punkt i denne studien er om forskjellen vi observerer i diffusjonsmønster i kontralateral hemisfære for unilateral MTL-lesjon, kan være med på å forklare amnesien i HSE-gruppen. Etter funn om at bilateral MTL-lobektomi kunne gi alvorlig amnesi (Scoville & Milner, 1957), gjennomgikk Milner (1966) tilfeller av unilaterale MTL-lobektomi for å undersøke grad av hukommelsesforstyrrelse. Hun konkluderte at unilaterale lesjoner kan føre til helt spesifikk læringsvikt som varierer med hvilken hemisfære lesjonen befinner seg i. En slik teori om materialspesifisitet i sin sterkeste form (Dobbins et al., 1998) antar at lesjon i dominant (vanligvis venstre) hemisfære fører til svikt i verbal hukommelse, mens lesjon i ikke-dominant (vanligvis høyre) hemisfære fører til svikt i visuospatial hukommelse (Frisk & Milner, 1990; M. L. Smith & Milner, 1981).

HSE-gruppen kan sies å ha vist redusert verbal og visuospatial hukommelse. Selv om gruppe var for små til en formell test av materialspesifikk lateralisering av hukommelsesfunksjon, ble svikt på over to (minimum) standardavvik observert for hukommelsestester med både verbalt og visuospatialt materiale. Samlet kan det argumenteres for at unilateral MTL-lesjon synlig ved T2-vektet MR-avbildning i HSE-gruppen, ikke er tilstrekkelig for å forårsake amnesi med svikt innenfor begge domene. I en nyere

gjennomgang av studier med pasienter som hadde gjennomgått unilateral temporallapplobektomi, hevdet Baxendale (1998) at det fantes kontralateral MTL-abnormaliteter i samtlige tilfeller som viste tegn til amnesi. Warrington og Duchon (1992) viste for eksempel post mortem at en pasient med høyre MTL-lesjon og amnesi, uten tegn til lesjon i kontralateral hemisfære (Dimsdale, Logue, & Piercy, 1964), likevel hadde hatt hippocampal sklerose i venstre hemisfære; lesjonen ble antatt å være eldre enn høyre MTL-lesjon, og årsaken til amnesien ble knyttet til bilateral MTL-lesjon. I lys av dette kan forskjellene mellom gruppene i mikrostrukturelle forhold i kontralateral hemisfære observert ved DTI, ha bidratt til amnesien i HSE-gruppen. Den positive korrelasjonen mellom FA i ulike fiberbaner, hvor HSE-gruppen viser signifikant lavere FA, og resultater ved en verbal hukommelsestest i kontrollgruppen, støtter en hypotese om at endringer i mikrostrukturell integritet målt ved FA, kan være relatert til hukommelsesfunksjon.

Årsakssammenhenger er vanskelig å fastslå, og det kan for eksempel hevdes at det er problematisk å tilskrive hukommelsesforstyrrelser etter unilateral lobektomi til en lesjon oppdaget post mortem 25 år senere, slik Warrington og Duchon (1992) gjør. Viktig i denne sammenhengen er studier som har vist tilsvarende svikt i hukommelse hos pasienter med enten unilateral venstre- eller høyre MTL-lesjon ved både verbalt (Dobbins et al., 1998) og visuospatialt (Glikmann-Johnston et al., 2008) materiale. Funnene tas til inntekt for at både verbal- og visuospatial hukommelse kan være avhengig av integriteten i MTL bilateralt. I lys av dette kan det hevdes at unilateral MTL-lesjon i HSE-gruppen, som ses ved konvensjonell T1-vektet MR, kan være tilstrekkelig for å forårsake både verbal og visuospatial amnesi. Dette vil kunne være et argument mot at forskjellene mellom gruppene som vi observerer ved DTI, har betydning for amnesien i HSE-gruppen.

Funn om at unilateral lesjon kan forårsake både visuell og visuospatial amnesi betyr imidlertid ikke nødvendigvis at endringene vi observerte i kontralateral hemisfære *ikke* påvirker hukommelsesfunksjonen i HSE-gruppen. I stedet antas det heller at svikt i både verbal og visuospatial hukommelse antas å kunne observeres ved "ren" unilateral MTL-lesjon i enten venstre eller høyre hemisfære. De mikrostrukturelle endringene i ulike fiberbaner kontralateralt i HSE-gruppen kan imidlertid tyde på at HSE-gruppen var affektert bilateralt, om enn meget asymmetrisk. Funn om bilateral MTL-involvering i både verbal og visuell hukommelse vil i så fall ikke stå i motsetning til våre funn, og vil snarere kunne støtte at integriteten i kontralateral hemisfære kan ha bidratt til amnesien som ble observert i HSE-gruppen.

Antydninger om asymmetrisk, men bilateral, lesjon i HSE-gruppen på bakgrunn av endret diffusjonsmønster, støttes imidlertid i liten eller ingen grad av de morfometriske funnene. Kortikal tykkelse viste ingen effekt av gruppe i kontralateralt hemisfære, og kun enkelte subkortikale strukturer, inkludert hippocampus, viste en effekt, men i ulik grad for HSEv og HSEh. Som nevnt er forskjeller i disse målene observert i utvalg med MCI (Fjell, Walhovd et al., 2008), og kan derfor antas å være sensitive for patologiske endringer. Både hippocampusvolum og kortikal tykkelse i parahippocampale områder har også vist å kunne predikere innlæring og hukommelse ved MCI (Walhovd et al., 2009). Mulige årsaker til manglende og inkonsistente funn er diskutert ovenfor, og økt sensitivitet i FA-mål er blant annet foreslått. Dette er imidlertid en mulig tolkning, og slutninger om endringer i kontralateral hemisfære i HSE-gruppen, særlig med funksjonell effekt, bør derfor utøves med forsiktighet.

Lateralisering av verbal og visuospatial hukommelsesfunksjon kan også skyldes andre faktorer enn materialet selv, som lateralisering av ulike hukommelsesprosesser. Funksjonelle hjerneavbildningsstudier har for eksempel knyttet innkodingsprosesser til venstre prefrontale områder og gjenhenting til høyre prefrontale områder for både verbalt (Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994) og visuospatialt (Nyberg, McIntosh, Cabeza et al., 1996) materiale. Slike funn kan sies å støtte studier som viser svikt ved både unilaterale lesjoner i venstre eller høyre hemisfære uavhengig av stimulusmateriale, ved at dette forårsaker svikt i enten innkoding eller gjenhenting. Nyere funksjonelle hjerneavbildningsstudier har imidlertid kontrastert ulike typer stimuli, og gjort funn ved innkoding som antas å støtte en materialspesifikk lateralisering i MTL og andre regioner; verbale stimuli aktiverer områder i venstre hemisfære i større grad enn høyre hemisfære, og motsatt for visuospatiale stimuli (Kelley et al., 1998; Powell et al., 2005). Bilateral aktivering ved enkelte typer visuospatiale stimuli har blitt relatert til verbale innkodingsprosesser (Golby et al., 2001). En mulig innvending i forhold til dette knyttet til diskusjonen ovenfor, er å stille spørsmåltegn ved grad av visuospatial amnesi i HSE-gruppen samlet. Standard gjenkallingsskårer ved Rey-O differensierte ikke mellom to pasientgrupper med unilateral lesjon i enten venstre eller høyre temporallapp (Piguet, Saling, O'Shea, Berkovic, & Bladin, 1994). Høy verbaliserbarhet hos flere av testens elementer (Breier et al., 1996), kan ut ifra en materialspesifikk lateraliseringstankegang tenkes å forårsake svikt også ved venstre temporallappslesjon. CVMT-total viste som nevnt ingen forskjell mellom gruppene, mens CVMT-utsatt viste en signifikant forskjell som ikke kan kalles klar svikt ved en grense på to standardavvik. Da HSEh bestod av en venstrehendt deltager og en deltager uten norsk morsmål med en reletivt

kort bakgrunn i Norge, kan det argumenteres for at forskjellene i verbal hukommelsesprestasjon ved CVLT skyldes henholdsvis høyre-dominant språkhemisfære (Duffau, Leroy, & Gatignol, 2008) og begrensede norskkunnskaper. Hvis resultatene på amnestisk nivå ved Rey-O for HSEv, og eventuelt venstrehendt deltager i HSEh, kan forklares ved manglende evne til verbalisering på grunn av lesjon i dominant språkhemisfære, kan det hevdes at disse kun viser verbal amnesi. Gjenværende deltager i HSEh kan sies å vise visuospatial amnesi som følge av unilateral MTL-lesjon i høyre hemisfære, og amnestisk nivå på verbal hukommelsestest på grunn av svakere norskkunnskaper. Dette vil i så fall kunne stemme overens med materialspesifisitet i sterk form, og kunne forklares av unilateral lesjon som vist ved T1-vektet MR. I hvilken grad forskjeller i kontralateral hemisfære målt ved DTI vil kunne ha spilt for amnesien i HSE-gruppen er i så fall uklart.

Vi har imidlertid ingen klare holdepunkter for en slik tolkning av hukommelsesresultatene i HSEh, og dette må derfor kunne sies å være spekulativ. Skåren hos deltageren uten norsk morsmål ved CVLT-utsatt (5 minutter) (6 ord) var for eksempel 46 % lavere sammenlignet med femte og siste del av CVLT-innlæring (13 ord). Det er lite trolig at en slik reduksjon kan tilskrives begrensede språkkunnskaper alene. Som allerede nevnt rapporteres også funn som tolkes til støtte for bilateral involvering både ved verbal og visuospatial hukommelse, noe som trekker i tvil en klar spesialisering av hukommelsesprosesser i hver hemisfære (Dobbins et al., 1998; Glikmann-Johnston et al., 2008). Svikt i verbal og visuospatial gjenhenting som følge av lesjon i posteriore deler av corpus callosum, som antas å inneholde forbindelser mellom MTL, kan støtte en hypotese om bilateral involvering i hukommelsesfunksjon (Phelps, Hirst, & Gazzaniga, 1991). Funksjonelle hjerneavbildningsstudier har som nevnt også vist bilateral aktivitet, selv ved verbalt materiale, selv om aktiviteten gjerne er asymmetrisk (Golby et al., 2001). Det kan derfor være forskjeller i grad av involvering; en materialrelatert, og ikke materialspefikk lateralisering, altså en svakere form av materialspesifisitet (Dobbins et al., 1998). Komponenter ved både verbale og visuospatiale hukommelsesprosesser i MTL og andre områder kan tenkes å være lateralisert i ulik grad som følge av for eksempel oppgavespesifikke faktorer, uten at prosessene i seg selv trenger å være fullstendig lateralisererte (Glikmann-Johnston et al., 2008). HSE-gruppen viste i denne studien redusert FA i fiberbaner tilknyttet kontralateral MTL og andre regioner, og det er mulig at dette påvirker amnesien observert i denne gruppen.

Begrensninger ved studien og videre forskning

En opplagt begrensning ved studien er det relativt lave antall deltagere i HSE-gruppen. Dette skyldes i hovedsak at HSE heldigvis forekommer sjeldent, og det er derfor vanskelig å rekruttere store grupper. Dette er ikke unikt i vårt tilfelle, og andre morfometri-studier ved HSE har hatt et lignende antall deltager (Gitelman et al., 2001; Noppeney et al., 2007). Funnene bør derfor repliseres og utvides med tanke på funksjonelle effekter av strukturelle forhold, med en større skadegruppe. Funksjonelle avbildningsstudier vil i den sammenheng også kunne gi nyttig og interessant informasjon.

En annen begrensning ved studien er at vi ikke har fulgt HSE-gruppen longitudinelt, med MR-avbildning og kvantitative analyser tidligere i forløpet. Dette ville ha muliggjort klarere hypoteser om årsak til de observerte forskjellene mellom gruppene. En oppfølgingsstudie vil eventuelt kunne avdekke ytterligere endringer både strukturelt og funksjonelt, og ville i så måte vært meget interessant.

Samtidig er det nødvendig med større kunnskap omkring amnesi og nevrobiologiske mekanismer som underligger forskjeller i strukturelle mål som for eksempel FA, for å kunne formulere og teste klarere hypoteser, særlig knyttet til funksjonelle effekter. Her vil også større kunnskap om HSE generelt, og HSV-1 spesielt, også bidra til økt klarhet.

Konklusjon

Dette er den første studien som har undersøkt områder som ser normale ut ved konvensjonell nevreradiologi, i en gruppe med tidligere HSE-pasienter med klart synlig unilateral MTL-lesjon, ved hjelp av DTI og hjernemorfometri. Vi observerte signifikant lavere FA i flere fiberbaner relatert til MTL og hukommelsesfungering. Vi fant imidlertid ingen forskjeller i kortikal tykkelse, mens enkelte subkortikale strukturer viste forskjeller i volum, uten at disse var felles for HSE-gruppen samlet. En signifikant sammenheng mellom FA i utvalgte fiberbaner og resultater på en verbal hukommelsestest ble observert i kontrollgruppen, og kan tyde på nevrokognitive effekter ved forskjeller i diffusjonsmønster. På bakgrunn av dette er det mulig at forskjeller i mikrostrukturen til nervebaner som forbinder hippocampus med andre deler av hjernen, kan ha bidratt til å forsterke amnesien hos disse personene. Studien bør repliseres med flere deltagere, helst longitudinelt, og sammenhengen mellom forskjeller i diffusjonsmønster og hukommelsesfunksjon må utforskes mer direkte.

Referanser

- Adriani, M., Bellmann, A., Meuli, R., Fornari, E., Frischknecht, R., Bindschaedler, C., et al. (2003). Unilateral hemispheric lesions disrupt parallel processing within the contralateral intact hemisphere: an auditory fMRI study. *Neuroimage*, *20 Suppl 1*, S66-74.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci*, *10*(10), 455-463.
- Aggleton, J. P., & Shaw, C. (1996). Amnesia and recognition memory: a re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia*, *34*(1), 51-62.
- Albert, M. S. (1997). The ageing brain: normal and abnormal memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *352*(1362), 1703-1709.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316-329.
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M., & Smith, S. M. (2007a). Non-linear optimisation. *FMRIB technical report TR07JA1* from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M., & Smith, S. M. (2007b). Non-linear registration, aka Spatial normalisation. *FMRIB technical report TR07JA2* from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
- Baringer, J. R. (2008). Herpes simplex infections of the nervous system. *Neurol Clin*, *26*(3), 657-674, viii.
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994a). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, *103*(3), 247-254.

- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994b). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 66(1), 259-267.
- Baxendale, S. (1998). Amnesia in temporal lobectomy patients: historical perspective and review. *Seizure*, 7(1), 15-24.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 435-455.
- Beck, A. T., & Steer, R. (1987). *Beck Depression Inventory Scoring Manual*. New York: The Psychological Corporation.
- Behrens, T. E., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*, 34(1), 144-155.
- Bengtsson, S. L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forssberg, H., & Ullen, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci*, 8(9), 1148-1150.
- Birken, D. L., & Oldendorf, W. H. (1989). N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in ¹H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev*, 13(1), 23-31.
- Bodini, B., Khaleeli, Z., Cercignani, M., Miller, D. H., Thompson, A. J., & Ciccarelli, O. (2009). Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis: An in vivo study with TBSS and VBM. *Hum Brain Mapp*.
- Bonilha, L., Rorden, C., Castellano, G., Cendes, F., & Li, L. M. (2005). Voxel-based morphometry of the thalamus

in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 25(3), 1016-1021.

Breier, J. I., Plenger, P. M., Castillo, R., Fuchs, K., Wheless, J. W., Thomas, A. B., et al. (1996). Effects of temporal lobe epilepsy on spatial and figural aspects of memory for a complex geometric figure. *J Int Neuropsychol Soc*, 2(6), 535-540.

Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44(1), 195-208.

Buckner, R. L., Head, D., Parker, J., Fotenos, A. F., Marcus, D., Morris, J. C., et al. (2004). A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage*, 23(2), 724-738.

Buckner, R. L., Petersen, S. E., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Squire, L. R., & Raichle, M. E. (1995). Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J Neurosci*, 15(1 Pt 1), 12-29.

Buckner, R. L., & Wheeler, M. E. (2001). The cognitive neuroscience of remembering. *Nat Rev Neurosci*, 2(9), 624-634.

Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol*, 13(4), 415-421.

Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8), 1105-1132.

- Charil, A., Dagher, A., Lerch, J. P., Zijdenbos, A. P., Worsley, K. J., & Evans, A. C. (2007). Focal cortical atrophy in multiple sclerosis: relation to lesion load and disability. *Neuroimage*, *34*(2), 509-517.
- Ciccarelli, O., Catani, M., Johansen-Berg, H., Clark, C., & Thompson, A. (2008). Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol*, *7*(8), 715-727.
- Colchester, A., Kingsley, D., Lasserson, D., Kendall, B., Bello, F., Rush, C., et al. (2001). Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 1: methods and comparative findings across diagnostic groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *71*(1), 13-22.
- Coleman, M. (2005). Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. *Nat Rev Neurosci*, *6*(11), 889-898.
- Concha, L., Gross, D. W., Wheatley, B. M., & Beaulieu, C. (2006). Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage*, *32*(3), 1090-1099.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194.
- Dale, A. M., Sereno, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *5*, 162-176.
- Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1985). The limbic system and the localisation of herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *48*(4), 297-301.

- Damoiseaux, J. S., Smith, S. M., Witter, M. P., Sanz-Arigitia, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., et al. (2009). White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, *30*(4), 1051-1059.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2004). *California Verbal Learning Test - Second Edition (CVLT-II), Norsk versjon - manualsupplement*. Stockholm: Pearson Assessment.
- Demaerel, P., Wilms, G., Robberecht, W., Johannik, K., Van Hecke, P., Carton, H., et al. (1992). MRI of herpes simplex encephalitis. *Neuroradiology*, *34*(6), 490-493.
- Demerens, C., Stankoff, B., Logak, M., Anglade, P., Allinquant, B., Couraud, F., et al. (1996). Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(18), 9887-9892.
- Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968-980.
- Dimsdale, H., Logue, V., & Piercy, M. (1964). A case of persisting impairment of recent memory following right temporal lobectomy. *Neuropsychologia*, *1*, 287-298.
- Dobbins, I. G., Kroll, N. E., Tulving, E., Knight, R. T., & Gazzaniga, M. S. (1998). Unilateral medial temporal lobe memory impairment: type deficit, function deficit, or both? *Neuropsychologia*, *36*(2), 115-127.

- Domingues, R. B., Fink, M. C., Tsanaclis, A. M., de Castro, C. C., Cerri, G. G., Mayo, M. S., et al. (1998). Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci*, *157*(2), 148-153.
- Duffau, H., Leroy, M., & Gatignol, P. (2008). Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia*, *46*(14), 3197-3209.
- Esiri, M. M. (1982). Herpes simplex encephalitis. An immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain. *J Neurol Sci*, *54*(2), 209-226.
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2005). Is anterior cingulate cortex necessary for cognitive control? *Brain*, *128*(Pt 4), 788-796.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(20), 11050-11055.
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, *9*(2), 195-207.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*, *8*(4), 272-284.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D. H., et al. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*, *14*(1), 11-22.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Amlien, I., Bjornerud, A., Reinvang, I., Gjerstad, L., et al. (2008). Morphometric

changes in the episodic memory network and tau pathologic features correlate with memory performance in patients with mild cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(6), 1183-1189.

Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., et al. (2009). High Consistency of Regional Cortical Thinning in Aging across Multiple Samples. *Cereb Cortex*.

Fjell, A. M., Westlye, L. T., Greve, D. N., Fischl, B., Benner, T., van der Kouwe, A. J., et al. (2008). The relationship between diffusion tensor imaging and volumetry as measures of white matter properties. *Neuroimage*, 42(4), 1654-1668.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.

Franklin, R. J., & French-Constant, C. (2008). Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci*, 9(11), 839-855.

Frisk, V., & Milner, B. (1990). The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia*, 28(4), 349-359.

Gershberg, F. B., & Shimamura, A. P. (1995). Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 33(10), 1305-1333.

Gitelman, D. R., Ashburner, J., Friston, K. J., Tyler, L. K., & Price, C. J. (2001). Voxel-based morphometry of herpes simplex encephalitis. *Neuroimage*, 13(4), 623-631.

- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M. M., Chen, J., Cooper, K. A., Beare, R. J., & Reutens, D. C. (2008). Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain*, *131*(Pt 11), 3006-3018.
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., Spencer, D., Desmond, J. E., Aron, A. P., et al. (2001). Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*, *124*(Pt 9), 1841-1854.
- Hatipoglu, H. G., Sakman, B., & Yuksel, E. (2008). Magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings of herpes simplex encephalitis. *Herpes*, *15*(1), 13-17.
- Hauser, S. L., & Oksenberg, J. R. (2006). The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*, *52*(1), 61-76.
- Heiner, L., & Demaerel, P. (2003). Diffusion-weighted MR imaging findings in a patient with herpes simplex encephalitis. *Eur J Radiol*, *45*(3), 195-198.
- Herweh, C., Jayachandra, M. R., Hartmann, M., Gass, A., Sellner, J., Heiland, S., et al. (2007). Quantitative diffusion tensor imaging in herpes simplex virus encephalitis. *J Neurovirol*, *13*(5), 426-432.
- Hjalmarsson, A., Blomqvist, P., & Skoldenberg, B. (2007). Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis*, *45*(7), 875-880.
- Hofer, S., & Frahm, J. (2006). Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, *32*(3), 989-994.

- Hokkanen, L., & Launes, J. (2007). Neuropsychological sequelae of acute-onset sporadic viral encephalitis. *Neuropsychol Rehabil*, 17(4-5), 450-477.
- Horsfield, M. A., & Jones, D. K. (2002). Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 570-577.
- Hua, K., Zhang, J., Wakana, S., Jiang, H., Li, X., Reich, D. S., et al. (2008). Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage*, 39(1), 336-347.
- Hugenschmidt, C. E., Peiffer, A. M., Kraft, R. A., Casanova, R., Deibler, A. R., Burdette, J. H., et al. (2008). Relating imaging indices of white matter integrity and volume in healthy older adults. *Cereb Cortex*, 18(2), 433-442.
- Insausti, R., Amaral, D. G., & Cowan, W. M. (1987). The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol*, 264(3), 356-395.
- Jack, C. R., Jr., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Przybelski, S. A., O'Brien, P. C., Gunter, J. L., et al. (2008). Atrophy rates accelerate in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(19 Pt 2), 1740-1752.
- Johnson, R. T., Olson, L. C., & Buescher, E. L. (1968). Herpes simplex virus infections of the nervous system. Problems in laboratory diagnosis. *Arch Neurol*, 18(3), 260-264.
- Kapur, N., Barker, S., Burrows, E. H., Ellison, D., Brice, J., Illis, L. S., et al. (1994). Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(11), 1334-1342.

- Karlsgodt, K. H., van Erp, T. G., Poldrack, R. A., Bearden, C. E., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2007). Diffusion Tensor Imaging of the Superior Longitudinal Fasciculus and Working Memory in Recent-Onset Schizophrenia. *Biol Psychiatry*.
- Kataoka, H., Tanizawa, E., & Ueno, S. (2007). Herpes simplex virus encephalitis with progressive severe white-matter lesions. *Eur J Neurol*, *14*(7), e18-19.
- Kelley, W. M., Miezin, F. M., McDermott, K. B., Buckner, R. L., Raichle, M. E., Cohen, N. J., et al. (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*, *20*(5), 927-936.
- Kløve, H. (1963). Clinical neuropsychology. In F. M. Forster (Ed.), *The medical clinics of North America*. New York: Saunders.
- Kobayashi, Y., & Amaral, D. G. (2003). Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol*, *466*(1), 48-79.
- Kochunov, P., Thompson, P. M., Lancaster, J. L., Bartzokis, G., Smith, S., Coyle, T., et al. (2007). Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging. *Neuroimage*, *35*(2), 478-487.
- Koenig, H., Rabinowitz, S. G., Day, E., & Miller, V. (1979). Post-infectious encephalomyelitis after successful treatment of herpes simplex encephalitis with adenine arabinoside: ultrastructural observations. *N Engl J Med*, *300*(19), 1089-1093.
- Kuker, W., Nagele, T., Schmidt, F., Heckl, S., & Herrlinger, U. (2004). Diffusion-weighted MRI in herpes simplex

- encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiology*, 46(2), 122-125.
- Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., et al. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60(9), 878-888.
- Lakeman, F. D., & Whitley, R. J. (1995). Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*, 171(4), 857-863.
- Lambon Ralph, M. A., Lowe, C., & Rogers, T. T. (2007). Neural basis of category-specific semantic deficits for living things: evidence from semantic dementia, HSVE and a neural network model. *Brain*, 130(Pt 4), 1127-1137.
- Lavenex, P., Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (2002). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: projections to the neocortex. *J Comp Neurol*, 447(4), 394-420.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment, 4th ed.* (4th ed.). New York: Oxford University Press, Inc.
- McCabe, K., Tyler, K., & Tanabe, J. (2003). Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology*, 61(7), 1015-1016.
- McDonald, C. R., Ahmadi, M. E., Hagler, D. J., Tecoma, E. S., Iragui, V. J., Gharapetian, L., et al. (2008). Diffusion tensor imaging correlates of memory and language

- impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 71(23), 1869-1876.
- Mertens, G., Ieven, M., Ursi, D., Pattyn, S. R., Martin, J. J., & Parizel, P. M. (1993). Detection of herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with encephalitis using the polymerase chain reaction. *J Neurol Sci*, 118(2), 213-216.
- Meyding-Lamade, U., Lamade, W., Kehm, R., Oberlinner, C., Fath, A., Wildemann, B., et al. (1999). Herpes simplex virus encephalitis: chronic progressive cerebral MRI changes despite good clinical recovery and low viral load - an experimental mouse study. *Eur J Neurol*, 6(5), 531-538.
- Miura, S., Kurita, T., Noda, K., Ayabe, M., Aizawa, H., & Taniwaki, T. (2009). Symmetrical brainstem encephalitis caused by herpes simplex virus. *J Clin Neurosci*, 16(4), 589-590.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol*, 41(1), 49-100.
- Mori, S. (2007). *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Amsterdam: Elsevier.
- Mori, S., Wakana, S., van Zijl, P. C. M., & Nagae-Poetscher, L. M. (2005). *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam: Elsevier.
- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51(5), 527-539.
- Nesvag, R., Lawyer, G., Varnas, K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Frigessi, A., et al. (2008). Regional thinning of the

cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophr Res*, 98(1-3), 16-28.

Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15(1), 1-25.

Noppeney, U., Patterson, K., Tyler, L. K., Moss, H., Stamatakis, E. A., Bright, P., et al. (2007). Temporal lobe lesions and semantic impairment: a comparison of herpes simplex virus encephalitis and semantic dementia. *Brain*, 130(Pt 4), 1138-1147.

Nyberg, L., McIntosh, A. R., Cabeza, R., Habib, R., Houle, S., & Tulving, E. (1996). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(20), 11280-11285.

Nyberg, L., McIntosh, A. R., Houle, S., Nilsson, L. G., & Tulving, E. (1996). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature*, 380(6576), 715-717.

Ohta, K., Funaki, M., Tanaka, M., & Suzuki, N. (1999). Early cerebellar involvement on diffusion-weighted magnetic resonance images in herpes simplex encephalitis. *J Neurol*, 246(8), 736-738.

Oishi, K., Zilles, K., Amunts, K., Faria, A., Jiang, H., Li, X., et al. (2008). Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage*, 43(3), 447-457.

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356; Translated by J. Corwin and F. W. Bylsma (1993). *The Clinical Neuropsychologist*, 7, 9-15.

- Peters, A., Moss, M. B., & Sethares, C. (2000). Effects of aging on myelinated nerve fibers in monkey primary visual cortex. *J Comp Neurol*, 419(3), 364-376.
- Peters, A., & Sethares, C. (2002). Aging and the myelinated fibers in prefrontal cortex and corpus callosum of the monkey. *J Comp Neurol*, 442(3), 277-291.
- Phelps, E. A., Hirst, W., & Gazzaniga, M. S. (1991). Deficits in recall following partial and complete commissurotomy. *Cereb Cortex*, 1(6), 492-498.
- Pierpaoli, C., Barnett, A., Pajevic, S., Chen, R., Penix, L. R., Virta, A., et al. (2001). Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*, 13(6 Pt 1), 1174-1185.
- Pierpaoli, C., & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*, 36(6), 893-906.
- Piguet, O., Saling, M. M., O'Shea, M. F., Berkovic, S. F., & Bladin, P. F. (1994). Rey figure distortions reflect nonverbal recall differences between right and left foci in unilateral temporal lobe epilepsy. *Arch Clin Neuropsychol*, 9(5), 451-460.
- Powell, H. W., Koepp, M. J., Symms, M. R., Boulby, P. A., Salek-Haddadi, A., Thompson, P. J., et al. (2005). Material-specific lateralization of memory encoding in the medial temporal lobe: blocked versus event-related design. *Neuroimage*, 27(1), 231-239.
- Reese, T. G., Heid, O., Weisskoff, R. M., & Wedeen, V. J. (2003). Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magn Reson Med*, 49(1), 177-182.
- Roosendaal, S. D., Geurts, J. J., Vrenken, H., Hulst, H. E., Cover, K. S., Castelijns, J. A., et al. (2009). Regional

- DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*, 44(4), 1397-1403.**
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58(5), 695-701.**
- Ross, B., & Bluml, S. (2001). Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec*, 265(2), 54-84.**
- Sakakibara, R., Hattori, T., Fukutake, T., Mori, M., Yamanishi, T., & Yasuda, K. (1998). Micturitional disturbance in herpetic brainstem encephalitis; contribution of the pontine micturition centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(2), 269-272.**
- Salat, D. H., Greve, D. N., Pacheco, J. L., Quinn, B. T., Helmer, K. G., Buckner, R. L., et al. (2009). Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 44(4), 1247-1258.**
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20(1), 11-21.**
- Sener, R. N. (2001). Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph*, 25(5), 391-397.**
- Shannon, B. J., & Buckner, R. L. (2004). Functional-anatomic correlates of memory retrieval that suggest nontraditional processing roles for multiple distinct regions within posterior parietal cortex. *J Neurosci*, 24(45), 10084-10092.**
- Skoldenberg, B., Forsgren, M., Alestig, K., Bergstrom, T., Burman, L., Dahlqvist, E., et al. (1984). Acyclovir**

versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet*, 2(8405), 707-711.

Smith, M. L., & Milner, B. (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, 19(6), 781-793.

Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, 17(3), 143-155.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4), 1487-1505.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S208-219.

Smith, S. M., Johansen-Berg, H., Jenkinson, M., Rueckert, D., Nichols, T. E., Miller, K. L., et al. (2007). Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc*, 2(3), 499-503.

Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 44(1), 83-98.

Song, S. K., Sun, S. W., Ju, W. K., Lin, S. J., Cross, A. H., & Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, 20(3), 1714-1722.

- Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17(3), 1429-1436.**
- Spiers, H. J., Maguire, E. A., & Burgess, N. (2001). Hippocampal amnesia. *Neurocase*, 7(5), 357-382.**
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, 27, 279-306.**
- Squire, L. R., Wixted, J. T., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci*, 8(11), 872-883.**
- Stefanacci, L., Buffalo, E. A., Schmolck, H., & Squire, L. R. (2000). Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: A neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E. P. *J Neurosci*, 20(18), 7024-7036.**
- Stern, C. E., Corkin, S., Gonzalez, R. G., Guimaraes, A. R., Baker, J. R., Jennings, P. J., et al. (1996). The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(16), 8660-8665.**
- Stricker, N. H., Schweinsburg, B. C., Delano-Wood, L., Wierenga, C. E., Bangen, K. J., Haaland, K. Y., et al. (2009). Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *Neuroimage*, 45(1), 10-16.**
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol*, 350(4), 497-533.**

- Trahan, D. E., & Larrabee, G. J. (1988). *Continuous Visual Memory Test* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mork, S., & Bo, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, *338*(5), 278-285.
- Tsunoda, I., Kuang, L. Q., Libbey, J. E., & Fujinami, R. S. (2003). Axonal injury heralds virus-induced demyelination. *Am J Pathol*, *162*(4), 1259-1269.
- Tuch, D. S., Salat, D. H., Wisco, J. J., Zaleta, A. K., Hevelone, N. D., & Rosas, H. D. (2005). Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(34), 12212-12217.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(6), 2016-2020.
- Ueda, N., Miyasaki, H., & Kuroiwa, Y. (2003). Diffuse white matter lesions in a case of herpes simplex encephalitis. *J Neurol*, *250*(7), 867-868.
- Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2004). The mammillary bodies: two memory systems in one? *Nat Rev Neurosci*, *5*(1), 35-44.
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*, *9*(9), 445-453.
- Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C., & Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, *230*(1), 77-87.

- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Amlien, I., Grambaite, R., Stenset, V., Bjornerud, A., et al. (2009). Multimodal imaging in mild cognitive impairment: Metabolism, morphometry and diffusion of the temporal-parietal memory network. *Neuroimage*, 45(1), 215-223.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Dale, A. M., Fischl, B., Quinn, B. T., Makris, N., et al. (2006). Regional cortical thickness matters in recall after months more than minutes. *Neuroimage*, 31(3), 1343-1351.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Dale, A. M., McEvoy, L. K., Brewer, J., Karow, D. S., et al. (2008). Multi-modal imaging predicts memory performance in normal aging and cognitive decline. *Neurobiol Aging*.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., et al. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging*, 26(9), 1261-1270; discussion 1275-1268.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Fischl, B., Quinn, B. T., et al. (2004). Size does matter in the long run: hippocampal and cortical volume predict recall across weeks. *Neurology*, 63(7), 1193-1197.
- Walhovd, K. B., Moe, V., Slinning, K., Due-Tonnessen, P., Bjornerud, A., Dale, A. M., et al. (2007). Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage*, 36(4), 1331-1344.
- Wang, J. J., Durazzo, T. C., Gazdzinski, S., Yeh, P. H., Mon, A., & Meyerhoff, D. J. (2009). MRSI and DTI: a multimodal approach for improved detection of white matter abnormalities in alcohol and nicotine dependence. *NMR Biomed*.

- Wang, L., Goldstein, F. C., Veledar, E., Levey, A. I., Lah, J. J., Meltzer, C. C., et al. (2009). Alterations in Cortical Thickness and White Matter Integrity in Mild Cognitive Impairment Measured by Whole-Brain Cortical Thickness Mapping and Diffusion Tensor Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Werring, D. J., Brassat, D., Droogan, A. G., Clark, C. A., Symms, M. R., Barker, G. J., et al. (2000). The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study. *Brain, 123 (Pt 8)*, 1667-1676.
- Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Bjornerud, A., Due-Tonnessen, P., & Fjell, A. M. (2009a). Error-related negativity is mediated by fractional anisotropy in the posterior cingulate gyrus--a study combining diffusion tensor imaging and electrophysiology in healthy adults. *Cereb Cortex, 19(2)*, 293-304.
- Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Bjornerud, A., Due-Tonnessen, P., & Fjell, A. M. (2009b). Error-related negativity is mediated by fractional anisotropy in the posterior cingulate gyrus - a study combining diffusion tensor imaging and electrophysiology in healthy adults. *Cereb Cortex, 19(2)*, 293-304.
- Whitley, R. J. (2006). Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res, 71(2-3)*, 141-148.
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., et al. (2009). Bayesian analysis

of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*, 45(1 Suppl), S173-186.

Yoneda, Y., Mori, E., Yamashita, H., & Yamadori, A. (1994). MRI volumetry of medial temporal lobe structures in amnesia following herpes simplex encephalitis. *Eur Neurol*, 34(5), 243-252.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, 4(4), 483-495.

Appendiks

Tidligere HSE-pasient 1

Tidligere HSE-pasient 1 var 32 år ved MR-undersøkelsen i forbindelse med denne studien, høyrhendt og jobbet fulltid. Åtte år tidligere (desember 1999) hadde hun blitt innlagt på sykehus etter smerter i kroppen og feber, og etter hvert hallusinasjoner og desorientering. Hun hadde tidligere stort sett vært frisk. MR-undersøkelse viste patologisk signalforandring i venstre temporallapp, forenlig med encefalitt. Det ble påvist herpes simplex virus type 1 (HSV-1) i spinalvæsken ved polymerasekjedereaksjon (PCR). EEG-undersøkelse viste patologiske aktivitet. Ny MR-undersøkelse viste noe bedring, men tegn til atrofi i tidligere affisert hjernevev. Det rapporteres at hun hadde ordletingsvansker og hukommelsesproblemer. Antiviral-behandling med aciklovir (Zovirax) ble gitt i totalt 13 dager. Utskrevet etter et sykeopphold på totalt 27 dager. Hun ble lagt inn på nytt en måned senere på grunn av ny temperaturstigning. Det ble ikke påvist en re-infeksjon, men hun fikk allikevel ny antiviral-behandling med aciklovir (Zovirax) i tre dager.

Ved undersøkelsene i forbindelse med denne studien forteller hun at hun husker lite eller ingenting fra noen dager før hun ble syk og ca. to uker fram i tid, og at hun i dag opplever hukommelses- og ordletingsvansker i hverdagen.

T2-vektede FLAIR- og SPACE-sekvenser viste betydelig substans tap med store væskerom i venstre temporallapp, inkludert hippocampus, og entorhinal- og parahippocampal korteks, spesielt i fremre deler. Helt posteriort lateralt i temporallappen gjenstår noe

parenchym av temporallappen. Område nærmest det utvidede temporalhorn har økt signal, tydende på gliose. Det er også signalforandringer som strekker seg ut rundt insulaområdet på venstre side, samt helt posterior i venstre frontallapp. I tillegg ses signalforandringer rundt venstre bakhorn, som strekker seg ut i gyrus occipitotemporalis medialis. Den høyre temporallappen har normalt utseende uten tegn til signalforandringer.

Tidligere HSE-pasient 2

Tidligere HSE-pasient 2 var 35 år ved disse undersøkelsene, høyrehendt og jobbet tilnærmet fulltid i en overordnet stilling i en privat bedrift. Åtte måneder tidligere (april 2007) hadde han blitt innlagt på sykehus etter en uke med hodepine, feber, kvalme, oppkast og generell sykdomsfølelse, og etter hvert økende desorientering og påfallende psykomotorisk treghet. Han hadde tidligere stort sett vært frisk. MR-undersøkelse viste signalforandringer medialt i venstre temporallapp, forenlig med encefalitt. Det ble påvist HSV-1 i spinalvæsken ved PCR. EEG-undersøkelse viste patologisk aktivitet. Ny MR-undersøkelse viste bedring, men tegn til atrofi i tidligere affisert hjernevev. Det rapporteres at han hadde redusert psykomotorisk tempo og vansker med å huske navn. Antiviral-behandling med aciklovir (Zovirax) ble gitt i totalt 30 dager. Utskrevet etter et sykehusopphold på 38 dager. Ved undersøkelsene i forbindelse med denne studien forteller han at han husker lite eller ingenting fra noen dager før han ble syk og ca. to uker fram i tid, og at han i dag opplever hukommelsesvansker i hverdagen.

T2-vektede FLAIR- og SPACE-sekvenser viste betydelig substanstap med store væskerom i fremre del av mediale temporallapp på venstre side, inkludert hippocampus, og entorhinal- og parahippocampal korteks. Lateralt i temporallappen finnes noe gjenværende vev, men med betydelig signalforandring, med unntak av helt posterior hvor det ses normalt signal. Medial posterior i temporallappen, inkludert hippocampus, er det inntil temporalhorn (som er utvidet) betydelige signalforandringer. Det ses også signalforandringer i insula og den mest basale bakre del av venstre frontallapp. Den høyre temporallappen har normalt utseende uten tegn til signalforandringer.

Tidligere HSE-pasient 3

Tidligere HSE-pasient 3 var 28 år ved disse undersøkelsene, høyrehendt og jobbet fulltid. Tre og et halvt år tidligere (juni 2005) hadde han blitt innlagt på sykehus etter tre dager med feber og økende uklarhet. Han hadde astma og brukte salbutamol (Ventoline) ved behov, men ellers hadde han tidligere stort sett vært frisk. MR-undersøkelse viste signalforandringer i større

deler av venstre temporallapp, forenlig med encefalitt. Det ble påvist HSV-1 i spinalvæsken ved PCR. EEG-undersøkelse viste tegn til patologi. Ny MR-undersøkelse viste klar bedring. Det rapporteres at han hadde hukommelses- og ordletingsvansker. Antiviral-behandling med aciklovir (Zovirax) ble gitt i totalt i 21 dager. Samme dag som innleggelse hadde han en episode med generaliserte kramper, og han ble behandlet med diazepam (Stesolid). Lignende kramper oppstod også senere under oppholdet, og han ble da behandlet med fenytoin (Epinat). Utskrevet etter et sykehusopphold på 21 dager.

Ved undersøkelsene i forbindelse med denne studien forteller han at han husker lite eller ingenting fra noen dager før hun ble syk og ca. to uker fram i tid, og at han i dag opplever hukommelsesvansker i hverdagen. Brukte tidligere på klonazepam (Rivotril) på grunn av epilepsianfall, men medisineringsen ble avsluttet to år før undersøkelsene i forbindelse med denne studien.

T2-vektede FLAIR- og SPACE-sekvenser viste betydelig substanstap med store væskerom i hele venstre temporallapp, inkludert hippocampus, og entorhinal- og parahippocampal korteks, samt høysignalføringer i tilstøtende vev. Helt posertiort lateralt i temporallappen ses noe normal vev igjen. Det ses også signalføringer i insula og den mest basale bakre del av venstre frontallapp. Den høyre temporallappen har normalt utseende uten tegn til signalføringer.

Tidligere HSE-pasient 4

Tidligere HSE-pasient 4 var 40 år ved disse undersøkelsene, venstrehendt og jobbet fulltid. Seks år tidligere (oktober 2002) hadde han blitt innlagt på sykehus etter tre dager med feber, kvalme og mental forandring. Han var allergisk og brukte cetirizin (Zyrtec), men han hadde ellers tidligere stort sett vært frisk. MR-undersøkelse viste signalføringer i høyre temporallapp. Det ble påvist HSV-1 i spinalvæsken ved PCR. EEG-undersøkelse viste patologisk aktivitet forenlig med encefalitt. CT-kontroll viste bedring. Det rapporteres at han hadde betydelige hukommelsesvansker. Antiviral-behandling med aciklovir (Zovirax) ble gitt i totalt 22 dager. Pasienten hadde vært soporøs (dypt sovende, kan ikke vekkes), og ble behandlet med i alt tre doser med dalteparin (Fragmin). Utskrevet etter et sykehusopphold på 34 dager.

Ved undersøkelsene i forbindelse med denne studien forteller han at han ikke husker en periode fra noen dager før hun ble syk og ca. halvannen uke fram i tid, og at han i dag opplever hukommelsesvansker i hverdagen.

T2-vektede FLAIR- og SPACE-sekvenser viste betydelig substanstap med store væskerom i høyre temporallapp, inkludert hippocampus, entorhinal-, perirhinal- og parahippocampal korteks, spesielt i fremre deler. Det ses noe gjenværende vev i temporallappen helt posteriort, men også der er det signalforandringer. Betydelig dilatert temporallapp, som er retrahert sekundært til forandringene. Det ses også noe signalforandring basalt i høyre frontallapp og insula, med noe retraksjon også av høyre forhorn. Signalforandringene strekker seg også en anelse lenger frem og oppover parasagittalt på høyre side. Den venstre temporallappen har normalt utseende uten tegn til signalforandringer.

Tidligere HSE-pasient 5

Tidligere HSE-pasient 5 var 29 år ved disse undersøkelsene, høyrehendt, gikk på skole og jobbet deltid. Opprinnelig fra Iran og hadde bodd åtter år i Norge. Fire år tidligere (mai 2005) hadde han blitt innlagt på sykehus etter ti dager med hodepine, feber og hoste, og etter hvert utydelig tale, gangproblemer og somnolens. Han hadde tidligere stort sett vært frisk. MR-undersøkelse viste signalforandringer i hovedsakelig høyre temporallapp. Det ble påvist HSV-1 i spinalvæsken ved PCR. EEG-undersøkelse viste uttalt patologisk aktivitet. CT-kontroll viste tegn til bedring. Det rapporteres at hans hukommelse vurderes som intakt, men vansker med konsentrasjons- og oppmerksomhetskrevende aktiviteter i forhold til det som vurderes som et ellers godt prestasjonsnivå. Antiviral-behandling med aciklovir (Zovirax) ble gitt i totalt 18 dager. Ny EEG-undersøkelse viste reduksjon av tidligere patologisk aktivitet, men nytilkommende episoder med epileptiform aktivitet frontalt på høyre side, og han ble medisineret med antiepileptika i form av fenytoin (Epinat). Utskrevet etter et sykehusopphold på 24 dager.

Ved undersøkelsene i forbindelse med denne studien forteller han at han husker lite eller ingenting fra noen dager før hun ble syk og ca. halvannen uke fram i tid, og at han i dag opplever han hukommelsesvansker i hverdagen. Et snaut halvår tidligere hadde han vært plaget av hodepine og brukte diklofenak (Cataflam) i cirka en måned.

T2-vektede FLAIR- og SPACE-sekvenser viste betydelig substanstap med store væskerom i hele høyre temporallapp, inkludert hippocampus, og entorhinal- og parahippocampal korteks. Det er signalforandringer i tilstøtende vev. Helt posteriort i temporallappen ses noe gjenværende vev, dog med glioseforandringer. Signalforandringer ses også rundt fissura Sylvii på høyre side. Det er en betydelig sekundær retraksjon av høyre temporalhorn, forhornet og sideventrikkelen. Det ses også signalforandringer i høyre

frontallapp helt lateralt, samt noe lenger frontalt. Den venstre temporallappen har normalt utseende uten tegn til signalforandringer.