

Atrofia hipocampal na doença de Alzheimer: mecanismos e implicações

Hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: mechanisms and implications

Atrofia hipocampal en la enfermedad de Alzheimer: mecanismos e implicaciones

José Inácio Gelain Silveira Pires¹, Antônio Teixeira Severo¹, Caroline Laimer Davesac², Daniella da Silva Crispim³, Eduarda Rodrigues Pagliarini⁴, Lara Carolina Duarte Orça², Laura Meireles Ferreira³, Monique Wesz Welter⁴, Rafaela Cabeda¹, Gabriel Cabeda Spalding Alves⁵.

RESUMO

Objetivo: Analisar os mecanismos e implicações da atrofia hipocampal na doença de Alzheimer. **Revisão bibliográfica:** A Doença de Alzheimer (DA) afeta milhões de pessoas, sendo a atrofia hipocampal um marcador importante dessa condição. Embora não seja exclusiva da DA, a redução do volume hipocampal ocorre mais rapidamente em pacientes com Alzheimer. A progressão da doença pode ser monitorada por exames de imagem, como ressonância magnética, e biomarcadores no líquido cerebrospinal. Fatores genéticos, também influenciam a taxa de atrofia. Tratamentos, como anticorpos anti-amiloide e inibidores da colinesterase, ajudam a retardar o declínio cognitivo, enquanto terapias como estimulação magnética transcraniana oferecem alternativas promissoras para intervenção precoce. **Considerações finais:** A identificação precoce e a prevenção são cruciais para desacelerar a progressão da atrofia e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes, destacando a relevância de uma abordagem preventiva no tratamento da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Alzheimer, Atrofia, Hipocampo.

ABSTRACT

Objective: To analyze the mechanisms and implications of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. **Literature review:** Alzheimer's disease (AD) affects millions of people, with hippocampal atrophy being an important marker of this condition. Although not exclusive to AD, hippocampal volume reduction occurs more rapidly in Alzheimer's patients. Disease progression can be monitored through imaging exams, such as MRI, and biomarkers in cerebrospinal fluid. Genetic factors, also influence the rate of atrophy. Treatments, such as anti-amyloid antibodies and cholinesterase inhibitors, help delay cognitive decline, while therapies like transcranial magnetic stimulation offer promising alternatives for early intervention. **Final considerations:** Early detection and prevention are crucial to slowing the progression of atrophy and improving patients' quality of life, emphasizing the importance of a proactive approach in the care of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, Atrophy, Hippocampus.

¹ ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

² Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo - RS,

³ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre – RS.

⁴ Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), Pelotas – RS.

⁵ Hospital Divina Providência, Porto Alegre - RS.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los mecanismos e implicaciones de la atrofia hipocampal en la enfermedad de Alzheimer. **Revisión bibliográfica:** La enfermedad de Alzheimer (EA) afecta a millones de personas, siendo la atrofia hipocampal un marcador importante de esta condición. Aunque no es exclusiva de la EA, la reducción del volumen hipocampal ocurre más rápidamente en los pacientes con Alzheimer. La progresión de la enfermedad se puede monitorear mediante exámenes de imágenes, como la resonancia magnética, y biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo. Los factores genéticos, como el gen APOE, también influyen en la tasa de atrofia. Tratamientos como los anticuerpos anti-amiloide y los inhibidores de la colinesterasa ayudan a retrasar el deterioro cognitivo, mientras que terapias como la estimulación magnética transcraneal ofrecen alternativas prometedoras para una intervención temprana. **Consideraciones finales:** La detección temprana y la prevención son fundamentales para ralentizar la progresión de la atrofia y mejorar la calidad de vida de los pacientes, destacando la importancia de un enfoque proactivo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Alzheimer, Atrofia, Hipocampo.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, amplamente reconhecida por seu impacto na função cognitiva, com destaque para a memória. Os primeiros sintomas incluem dificuldade em reter memórias recentes e desorientação. A DA é caracterizada pela formação de placas de beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares de proteína Tau, processos que culminam na morte neuronal e na deterioração gradual do encéfalo (WOODWARD M, et al., 2024; NELSON PT, et al., 2023).

O hipocampo, localizado no lobo temporal medial, mais especificamente na região inferior do cérebro perto do córtex temporal. Ele faz parte do sistema límbico e é responsável por processos de memória e navegação espacial. As alterações estruturais e funcionais nessa região, particularmente intensas nas fases iniciais da doença, resultam em prejuízos significativos na cognição. A atrofia do hipocampo ocorre de forma progressiva, com diferentes regiões sendo afetadas em etapas distintas, acarretando impactos variados nas funções cognitivas. Essas alterações comprometem habilidades como memória espacial e verbal, evidenciando uma relação direta entre a organização do hipocampo e os sintomas da DA (YU J et al., 2020).

A atrofia hipocampal associada à DA está vinculada a diversos processos patológicos, como a desestabilização estrutural causada pelos emaranhados de Tau, a deposição de beta-amilóides que interferem nas sinapses e promovem inflamação, a redução das conexões sinápticas, o estresse oxidativo e outros processos relacionados ao envelhecimento celular. Esses fatores contribuem para a redução progressiva do volume do hipocampo e para a aceleração da deterioração cognitiva (WOODWARD M, et al., 2024; PINI L, et al., 2016). Nesse sentido, devido à sua alta adaptabilidade e participação em diversas atividades cerebrais, o hipocampo é particularmente vulnerável a condições adversas.

Sua degeneração está intimamente relacionada a déficits de memória e à progressão da DA (CHU T, et al., 2021; NELSON PT, et al., 2023). Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo analisar a atrofia hipocampal na doença de Alzheimer, explorando seus mecanismos subjacentes e implicações para a memória. Essa abordagem busca compreender o padrão de atrofia do hipocampo e sua relação com os déficits cognitivos da DA, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre a interação entre a estrutura cerebral e os desafios associados à memória.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doença de Alzheimer e o papel do Hipocampo

A demência causada pela idade acomete cerca de 50 milhões de indivíduos por ano, sendo dois terços desses diagnosticados com a Doença de Alzheimer. Essa doença possui como principal fator epidemiológico a idade, em que indivíduos com mais de 65 anos são propensos a desenvolvê-la; ademais, fatores como:

diabetes, hipertensão alta sistêmica (HAS), dieta inadequada, traumas cranianos e estresse contribuem para o risco epidemiológico de DA (YU J et al., 2020).

Conforme Sheppard O e Coleman M (2020) mutações genéticas são bem decisivas na DA, podendo variar entre (Early-Onset Alzheimer's Disease - EOAD, antes dos 65 anos de idade) e as formas de início tardio (Late-Onset Alzheimer's Disease - LOAD, após os 65 anos de idade). Em ambas classificações há alterações genéticas nos genes das proteínas Proteína Precursora Amiloide (APP), Presenilin 1 (PSEN1) e Presenilin 2 (PSEN2) que estão relacionadas à forma familiar de Alzheimer de início precoce.

E variantes como o alelo da Apolipoproteína E (APOE) ϵ 4 estão associadas a um maior risco de LOAD; a sua presença modula as probabilidades de desenvolvimento da doença, bem como a idade e o seu início de progressão, uma vez que a proteína APOE e a sua variante é responsável pelo transporte de gordura no Sistema Nervoso Central (SNC). Suas ações têm como características secundárias a redução da eficiência de eliminação dos peptídeos beta-amiloide ($A\beta$), favorecendo o seu acúmulo e, conseqüentemente, todos os sintomas decorrentes da intensificação da toxicidade cerebral (SHEPPARD O e COLEMAN M, 2020).

Segundo Xiao Y (2023) a atrofia do hipocampo está intimamente ligada ao declínio cognitivo no envelhecimento normal e à progressão da doença de Alzheimer (DA), o que explica a perda de memória de pacientes acometidos. O estudo realizado a partir de dados de ressonância magnética estrutural (RM) envolveu 79 participantes com idade média de 73,75 anos de vida, recrutados pela Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, classificados em três grupos: cognitivamente normais (CN, n = 144), comprometimento cognitivo leve (MCI, n = 90) e doença de Alzheimer (DA, n = 145).

Os volumes do hipocampo completo e de seus subcampos foram extraídos utilizando o software FreeSurfer. Posteriormente, as diferenças volumétricas entre os grupos foram analisadas, assim como a relação entre os volumes dos subcampos hipocampais. O resultado do estudo será discutido após a explicação da localização e funções do hipocampo, bem como seus sub-hipocampus (XIAO Y, et al., 2023).

O hipocampo pode ser dividido em subcampos com funções específicas. A identificação dessas regiões é essencial para distinguir quando a atrofia hipocampal é fisiologicamente normal, ou seja, associada ao declínio cognitivo do envelhecimento típico, e quando é indicativa de uma patologia localizada. Os subcampos do hipocampo são categorizados como CA1, CA2, CA3 e CA4 (Cornu Ammonis), que desempenham papéis fundamentais na codificação e consolidação da memória episódica.

O CA1 é essencial para a recuperação de memórias, o CA2 está ligado às interações sociais baseadas em memórias, enquanto o CA3 e o CA4, em conjunto, são importantes para o processamento associativo com o Giro Denteado. Além disso, há duas estruturas que realizam sinapses neuronais diretas com o hipocampo: o Giro Denteado, já mencionado, situado na margem medial do hipocampo e desempenhando um papel crucial na neurogênese e na diferenciação de padrões de entrada; e o Subículo, cuja função é transmitir informações do hipocampo para outras regiões, como o córtex entorrinal, sendo indispensável para a memória espacial (PINI L, et al., 2016).

Entre os determinantes da atrofia hipocampal e seus indicadores, destaca-se que, entre os quatro tipos de DA registrados, a chamada "DA Típica" apresenta patologias e atrofia relacionadas à proteína Tau no hipocampo e no córtex de associação. Pesquisas extensivas revelam diferenças significativas entre a DA de início tardio (LOAD) e a de início precoce (EOAD), sendo esta última associada a achados patológicos mais marcantes, como maior presença de sintomas relacionados à proteína Tau e atrofia cerebral, incluindo o hipocampo. Fatores como idade avançada, sexo feminino e a presença do alelo APOE ϵ 4 estão mais frequentemente associados à patologia típica e à predominância de alterações na região límbica.

A presença dessa variante genética tem sido consistentemente relacionada a um menor volume hipocampal e de áreas adjacentes, achado observado até mesmo em neonatos. Esse fato sugere uma predisposição tanto para portadores quanto para não portadores do APOE ϵ 4 a vulnerabilidades cerebrais em estágios tardios da vida. Uma explicação plausível para essa associação é o fato de que portadores da proteína APOE ϵ 4 apresentam maiores depósitos de Tau na região do córtex entorrinal, um fator crítico que contribui para a menor resistência do hipocampo ao acúmulo de degeneração neural. Essa relação entre

idade, sexo e a presença do APOE ϵ 4 é frequentemente referida como a “tríade de risco para a DA” (FERREIRA D, 2020).

Progressão da atrofia hipocampal no curso da doença

Nos estágios iniciais da DA, muitas vezes, a atrofia hipocampal é sutil, afetando o córtex entorrinal, num primeiro momento, área crítica para a formação de novas memórias. À medida que há o avanço da doença, nota-se áreas atrofiadas adjacentes ao hipocampo, como a região CA1, que é o campo CA1 de Ammon, uma sub-região específica do hipocampo, parte do complexo circuito responsável pela formação e recuperação de memórias. Sendo assim, uma atrofia nessa região provoca um comprometimento cognitivo mais evidente. Pacientes com curso mais avançado da DA, podem progredir para atrofia hipocampal extensa e perda de volume cerebral significativo, impactando diretamente nas funções cognitivas (XU J, et al., 2024).

Apesar de a atrofia hipocampal ser um marcador importante da Doença de Alzheimer, sua condição não é patognomônica da patologia, podendo ocorrer em outros contextos não patológicos como o envelhecimento saudável. Contudo, a taxa de progressão da redução de volume do hipocampo é significativamente mais rápida e acentuada em pacientes com Alzheimer. Embora a atrofia seja um sinal importante, ela deve ser interpretada com outros fatores clínicos e diagnósticos, como análise de biomarcadores e avaliação da função cognitiva (NELSON PT, et al., 2023).

Ressonância magnética (RM) e outros exames de imagem, como Tomografia por Emissão de Pósitrons, Tomografia Computadorizada (TC), Espectroscopia por Ressonância Magnética (MRS), Imagem por Tensor de Difusão (DTI) e Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) têm sido fundamentais para o monitoramento da progressão da atrofia hipocampal ao longo das últimas décadas. A visualização detalhada das estruturas cerebrais através da RM, possibilita a identificação de mudanças estruturais e de volume na região hipocampal de forma precisa.

A análise longitudinal da atrofia, proporciona a avaliação da taxa de degeneração do hipocampo, auxiliando na avaliação do impacto no desempenho cognitivo dos pacientes com Alzheimer (PINI L, et al., 2016). A observação da análise de subcampos específicos do hipocampo também devem ser avaliadas além da atrofia hipocampal global, uma vez que a redução de volume da CA1 e do giro dentado estão fortemente associados ao declínio cognitivo em pacientes com DA.

Avaliar detalhadamente os subcampos hipocampais corrobora com a melhora da acurácia do diagnóstico e com o fornecimento de informações importantes sobre a progressão da doença. Ademais, a assimetria na atrofia de subcampos tem mostrado um potencial significativo na diferenciação entre as fases iniciais e mais avançadas da patologia (JAHANSHAHI AR, et al., 2023). Além disso, a análise de marcadores no fluido cerebrospinal (LCR), como a proteína precursora amilóide e a proteína tau, tem mostrado correlação com a atrofia hipocampal. Níveis alterados desses marcadores que refletem na formação de placas amiloides e emaranhados de tau no cérebro foram identificados em pacientes com Alzheimer.

A combinação dos dados da RM com atrofia hipocampal e a alteração de biomarcadores pode ser uma ferramenta de ajuda ao diagnóstico precoce e também a prever a taxa de progressão da doença (CHIANG GC, et al., 2010). A correlação inversamente proporcional entre atrofia hipocampal e desempenho em testes cognitivos, em especial, testes de memória verbal, tem sido documentada. A redução do volume do hipocampo pode ser um preditor confiável ao declínio cognitivo, ou seja, indivíduos com menores volumes hipocampais apresentam deterioração mais rápida de suas funções cognitivas (YU J, et al., 2020).

Fatores genéticos também estão associados a progressão da atrofia hipocampal, em destaque os alelos do gene Apolipoproteína E (APOE). O alelo APOE 2, segundo estudos, está mais associado a exercer um efeito protetor a essa região cerebral, promovendo menor taxa de atrofia. Já o alelo APOE4 está vinculado a uma maior taxa de atrofia hipocampal.

Assim, os componentes genéticos também podem exercer um papel importante na velocidade e severidade da atrofia hipocampal e, em consequência, na progressão da doença (VAN DE POL LA, et al., 2006). O uso de medicamentos anti-amiloides, como intervenções precoces, pode ter um impacto significativo

na diminuição da taxa de atrofia do hipocampo. Contudo, a eficácia dessas terapias ainda devem ser investigadas e dependem de identificação precoce da doença, quando a redução do volume hipocampal é moderada (CHAN D, et al., 2022).

Impacto da Atrofia Hipocampal nas intervenções e tratamentos

Com base na hipótese da cascata amiloide, o acúmulo de peptídeos A β e a deposição de placas amiloides são considerados o principal gatilho do processo neurodegenerativo da DA. Diante disso, abordagens terapêuticas que visam a inibição do agregado A β ou que aumentam sua depuração são, portanto, estratégias potenciais para a modificação do curso da doença (JOHANNESON M, et al., 2024). Avanços significativos com imunoterapias passivas foram alcançadas recentemente. Vários anticorpos monoclonais anti-A β mostraram efeitos benéficos em ensaios clínicos de fase III e alguns chegaram a ser aprovados condicionalmente ou totalmente pelo FDA.

Dentre eles, temos o Lecanemab, um anticorpo monoclonal humanizado, que demonstrou reduzir os marcadores de amiloide em casos de DA precoce, resultando em um declínio cognitivo e funcional moderadamente menor em comparação ao placebo ao longo de 18 meses. No entanto, vale ressaltar que esses medicamentos não revertem o declínio cognitivo, nem interrompem a progressão da doença.

Em vez disso, seu principal benefício é desacelerar a taxa de declínio da função cognitiva e diária; sobretudo, em indivíduos com comprometimento cognitivo leve ou estágio leve de demência (GUO X, et al., 2024; VAN DYCK, et al., 2023). Além dos anticorpos anti-A β , há outras classes de medicamentos para o tratamento da DA. A primeira classe são os inibidores da colinesterase (IChE), incluindo o Donepezil, Rivastigmina e Galantamina, que atuam bloqueando a enzima acetilcolinesterase na fenda sináptica, aumentando assim a disponibilidade da ACh (NORDBERG, et al., 2006).

Outra opção de tratamento, em monoterapia ou combinada com os IChE, é o Antagonista do Receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a Memantina, que auxilia na regulação da atividade do glutamato, aliviando a neurotoxicidade excitatória induzida pelo glutamato (XIA et al., 2010). Mesmo que não alterem o curso da doença subjacente, a Memantina e os IChE atuam na promoção do alívio temporário dos sintomas da DA, como estabilização do declínio cognitivo através da redução da neuroinflamação local (GUO X, et al., 2024). Entender os efeitos do acúmulo de A β e a cascata de neurodegeneração resultante se torna imprescindível à medida que determina tanto a eficácia quanto o risco de eventos adversos desses medicamentos (JOHANNESON M, et al., 2024).

A fim de reduzir os possíveis impactos dos efeitos colaterais que acompanham os tratamentos farmacológicos, é importante que demais abordagens sejam consideradas no tratamento da DA. Um importante passo nessa direção é a consideração de terapias preventivas ou iniciais nos primórdios da suspeita de declínio cognitivo em períodos de déficit cognitivo ligeiro (MCI), podendo ser feitas através da estimulação da plasticidade neuronal.

Embora a atrofia hipocampal seja considerada um achado patognomônico, e não patológico, na DA, a capacidade de regeneração neuronal do hipocampo pode desempenhar um papel na mitigação da demência, como sugerido por Mufson et al. (2016), dado o impacto da perda sináptica significativa observada no cérebro de pacientes com DA. A continuidade da proliferação de neurônios no hipocampo ao longo da vida, ainda que reduzida a partir da meia-idade, permite uma alta capacidade de complexificação dos neurônios, podendo ser um facilitador na diminuição da demência. (LEUNER B e GOULD E, 2010).

Algumas formas de intervenção para impulsionar o aumento da complexidade neuronal foram propostas, como a estimulação magnética transcraniana (TMS) (CHOU YH, et al., 2020). A partir de tais achados, Young et al. (2024) desenvolveram uma técnica de estímulo e avaliação do volume personalizado das redes hipocampais através de TMS no lobo parietal, conseguindo reduzir significativamente a progressão do declínio cognitivo e de formação de memória dos pacientes que receberam o tratamento.

O aumento da conectividade funcional do hipocampo encontrado permite que a estimulação transcraniana se mostre um possível tratamento ao diagnóstico precoce, sendo vantajoso por não ser invasivo e

farmacológico, especialmente em casos de MCI. No entanto, é importante ressaltar os possíveis efeitos negativos do ambiente que envolve os neurônios hipocampais na construção de sua complexidade.

Além do estresse crônico causado durante o desenvolvimento da patologia, os efeitos do aumento de glicocorticóides pode influenciar diminuindo a população neuronal do hipocampo e reduzindo a neuroplasticidade global dessas células (CARRIÓN VG, et al., 2010). Ainda não há um consenso quanto a duração dos efeitos do estresse na plasticidade neuronal dessa região, mas é clara a supressão de sua capacidade de reorganização estrutural (LEUNER B e GOULD E, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atrofia hipocampal é uma das principais mudanças iniciais observadas na Doença de Alzheimer, e está intimamente ligada ao declínio das funções cognitivas, especialmente à perda de memórias. Embora a atrofia hipocampal não seja exclusiva da Doença de Alzheimer, ela se apresenta de forma mais intensa e rápida nesses pacientes. Felizmente, os avanços nas tecnologias de imagem, como a ressonância magnética, têm sido essenciais para monitorar essas mudanças e acompanhar o impacto no funcionamento cognitivo. Além disso, a análise de biomarcadores e a identificação de fatores genéticos, como os alelos da Apolipoproteína E, ajudam a tornar o diagnóstico mais preciso e a prever o ritmo de progressão da doença. No campo do tratamento, há promessas de novas abordagens que buscam reduzir a carga de placas amiloides e controlar a atrofia hipocampal, mas o sucesso dessas terapias depende de uma detecção precoce, quando os danos ainda são mais limitados. Portanto, a detecção precoce e a prevenção são fundamentais para retardar a progressão da atrofia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reforçando a importância de uma abordagem proativa no cuidado com a Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

1. CARRIÓN VG, et al. Reduced hippocampal activity in youth with posttraumatic stress symptoms: an fMRI study. *Journal of Pediatric Psychology*, 2010; 35(5): 559–569.
2. CHOU YH, et al. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2020; 86: 1–10.
3. CHU T, et al. Altered structural covariance of hippocampal subregions in patients with Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 2021; 409: 113327.
4. FERREIRA D, et al. Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2020; 94(10): 436–448.
5. GOEDERT M e SPILLANTINI MG. A Century of Alzheimer's Disease. *Science*, 2006; 314: 777–781.
6. GUO X. Passive immunotherapy for Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 2023; 94: 102192.
7. JAHANSHAHI AR, et al. Atrophy asymmetry in hippocampal subfields in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Experimental brain research*, 2023; 241(2): 495–50.
8. JOHANNESSON M. Lecanemab demonstrates highly selective binding to Aβ protofibrils isolated from Alzheimer's disease brains. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 2023; 130: 103949.
9. JUNG YH, et al. Effectiveness of personalized hippocampal network-targeted stimulation in Alzheimer disease: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 2024; 7(5): 249220.
10. KADOKURA A, et al. Regional distribution of TDP-43 inclusions in Alzheimer disease (AD) brains: their relation to AD common pathology. *Neuropathology*, 2009; 29(5): 566–573.
11. LEUNER B e GOULD E. Structural plasticity and hippocampal function. *Annual Review of Psychology*, 2010; 61(1): 111–140.
12. MUFSON EJ, et al. Hippocampal plasticity during the progression of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2015; 309: 51–67.
13. NELSON PT, et al. Early hippocampal atrophy is an important signal for clinicians but not necessarily a harbinger of Alzheimer disease. *Neurology*, 2023; 101(24): 1087–1088.
14. NORDBERG A. Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2006; 20(2-1): 12-8.

15. PINI L, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing research reviews*, 2016; 30: 25–48.
16. SELKOE DJ e HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 2016; 8(6): 595–608.
17. SHEPPARD O e COLEMAN M. Alzheimer's disease: etiology, neuropathology and pathogenesis. In: HUANG X, ed. *Alzheimer's Disease: Drug Discovery*. Brisbane: Exon Publications, 2020; 1–22.
18. SZABO K e HENNERICI MG. Structure and physiology of the animal and human hippocampus. *Front Neurol Neurosci*, 2014; 34: 6–17.
19. VAN DE POL LA, et al. Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2006; 77(4): 439–442.
20. VAN DYCK CH, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *The New England Journal of medicine*, 2023; 388(1): 9–21.
21. VAN PRAAG H e KEMPERMANN G, et al. Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*, 2000; 1(3): 191–198.
22. WOODWARD M, et al. The relationship between hippocampal changes in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic literature review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2024; 16: 1390574.
23. XIA P, et al. Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses. *The Journal of Neuroscience*, 2010; 30(33): 11246–11250.
24. XIAO Y e HU Y, et al. Atrophy of hippocampal subfields relates to memory decline during the pathological progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, 2023.
25. XU J, et al. Progression of hippocampal subfield atrophy and asymmetry in Alzheimer's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 2024; 60(8): 6091–6106.
26. YU J, et al. Verbal memory and hippocampal volume predict subsequent fornix microstructure in those at risk for Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior*, 2020; 14(6): 2311–2322.
27. ZHAO C, et al. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 2006; 26(1): 3–11.