

Université de Montréal

**L'atrophie de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer
et la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive**

par Marianne Chapleau

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie – recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

Août, 2019

© Marianne Chapleau, 2019

Résumé

L'augmentation de la prévalence des démences est un problème majeur d'intérêt international. À la différence du vieillissement normal, la démence désigne l'affaiblissement progressif de l'ensemble des fonctions intellectuelles : mémoire, attention, jugement, capacité de raisonnement et les perturbations de conduite qui en résultent. Mondialement, on estime que 35,6 millions de personnes sont atteintes de démence et on dénombre 7,7 millions de nouveaux cas chaque année (WHO, 2012). Dans ce contexte, la détection précoce, prédiction et dissociation des différents syndromes démentiels sont d'un intérêt primordial, en particulier à des fins de traitement. Au cours de la dernière décennie, la littérature scientifique a montré, grâce à l'apport des outils de neuroimagerie, une association entre les troubles de la mémoire épisodique observés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) et l'atrophie hippocampique qu'on retrouve également chez la majorité d'entre eux (Petersen et al., 2000). Toutefois, plusieurs études portant sur la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive (vsAPP), anciennement appelée la démence sémantique (Gorno-Tempini et al., 2011), retrouvent un patron d'atrophie semblable à celui retrouvé dans la MA en ce qui concerne l'hippocampe (Chan et al., 2001; Davies, Graham, Xuereb, Williams, & Hodges, 2004; Duval et al., 2012; Galton et al., 2001; Gorno-Tempini et al., 2004; Hornberger & Piguet, 2012; Nestor, Fryer, & Hodges, 2006; Pleizier et al., 2012; Schroeter & Neumann, 2011). Or, au niveau cognitif, ces patients démontrent plutôt une détérioration de la mémoire sémantique et n'ont généralement pas de trouble majeur au niveau de la mémoire épisodique, du moins durant les premières phases de la maladie (Gorno-Tempini et al., 2011). Il s'avère donc primordial de comparer et de préciser nos connaissances par rapport à l'implication de

l'hippocampe dans ces deux pathologies afin d'orienter leurs diagnostics cliniques respectifs et de mieux diriger les méthodes d'intervention disponibles.

Une étude récente a montré, chez des participants en santé, que des parties différentes de l'hippocampe sont impliquées dans le réseau de la mémoire épisodique comparativement à celui de la mémoire sémantique (La Joie et al., 2014). La partie antérieure de l'hippocampe serait impliquée dans la mémoire sémantique, tandis que la partie postérieure de cette structure serait plutôt associée à la mémoire épisodique. Notre hypothèse générale est donc que des parties différentes de l'hippocampe sont touchées dans les deux maladies en raison de leurs connexions distinctes avec les deux systèmes soutenant la mémoire épisodique et sémantique respectivement, et qu'ainsi la partie antérieure de l'hippocampe est plus touchée dans la vsAPP et la partie postérieure est plus touchée dans la MA.

Le premier article de la thèse visait à identifier et comparer le patron d'atrophie cérébrale associé à la vsAPP et la MA à travers une méta-analyse basée sur des études anatomiques antérieures, et à caractériser plus précisément le volume de l'hippocampe sous un axe antéro-postérieur dans les deux maladies. Les résultats de l'étude ont confirmé la signature d'atrophie cérébrale classique observée dans les deux maladies, mais également l'hypothèse que l'hippocampe est touché de façon bilatérale dans la MA et la vsAPP. Par contre, dans la vsAPP, l'atrophie est limitée à la partie antérieure de la structure tandis qu'une atrophie plus globale a été observée dans la MA. De plus, lorsque les deux groupes ont été directement comparés, une atrophie plus prononcée de la partie postérieure a été observée dans le groupe MA versus vsAPP.

Le deuxième article de la thèse visait à investiguer l'effet de la vsAPP sur les patrons de connectivité fonctionnelle de l'hippocampe antérieur versus postérieur. Les résultats ont

montré deux patrons différents de connectivité fonctionnelle, entre l'hippocampe antérieur versus postérieur et le reste du cerveau, chez les contrôles. De plus, une réduction de la connectivité dans l'hippocampe antérieur a été observée chez le groupe vsAPP, et une connectivité fonctionnelle comparable à celle des contrôles a été trouvée dans l'hippocampe postérieur.

Globalement, nos résultats confirment que l'atrophie de l'hippocampe est présente, mais de façon différentielle, dans la MA et la vsAPP. Nos résultats soutiennent également l'hypothèse que les syndromes neurodégénératifs comme la MA et la vsAPP n'impliquent pas seulement des atrophies focales, mais découlent plutôt d'une déconnexion entre diverses régions anatomiques, et que les symptômes cliniques sont causés par cette scission dans les réseaux neuronaux qui supportent des fonctions cognitives comme la mémoire sémantique et épisodique.

Mots-clés : maladie d'Alzheimer, démence, hippocampe, neuroimagerie, démence sémantique, aphasies primaires progressives

Abstract

The increase in the prevalence of dementia is a major international concern. Unlike normal aging, dementia refers to the progressive weakening of all intellectual functions: memory, attention, judgment, reasoning ability, and the resulting behavioral changes. Globally, it is estimated that 35.6 million people are affected by dementia, and 7.7 million of new cases are reported each year (WHO, 2012). In this context, early detection, prediction and dissociation of these different syndromes are of primary interest, particularly for treatment purposes. Over the past decade, the scientific literature has shown, with the help of neuroimaging tools, an association between the episodic memory impairments observed in patients with Alzheimer's disease (AD) and the hippocampal atrophy found in the majority of these patients (Petersen et al., 2000). However, several studies regarding the semantic variant of primary progressive aphasia (svPPA), previously known as semantic dementia (Gorno-Tempini et al., 2011), find a similar hippocampal atrophy pattern to that found in AD patients (Brambati et al., 2009; Chan et al., 2001; Davies et al., 2004; Desgranges et al., 2007; Galton et al., 2001; Nestor et al., 2006). However, from a cognitive perspective, these patients rather demonstrate a deterioration of semantic memory and do not generally show episodic memory impairments, at least during the beginning of the disease (Gorno-Tempini et al., 2011). It is therefore essential to compare and clarify our knowledge regarding the involvement of the hippocampus in these two pathologies in order to guide their respective clinical diagnoses and available intervention methods.

A recent study has shown, in healthy participants, that different parts of the hippocampus are involved in the episodic versus semantic memory networks (La Joie et al., 2014). The anterior part of the hippocampus would be involved in semantic memory, whereas

the posterior part of this structure would be associated to episodic memory. Our general hypothesis is that different parts of the hippocampus are affected in both diseases, because of their distinct connections to the two systems supporting episodic and semantic memory, and thus that the anterior part of the hippocampus would be impaired in svPPA whereas the posterior part would be impaired in AD.

The first article of the thesis aimed to identify and compare the pattern of cerebral atrophy associated with svPPA and AD through a meta-analysis based on previous anatomical studies, and to further characterize the volume of the hippocampus under an antero-posterior axis in both diseases. The results of the study confirmed the hypothesis that, in addition to the classical signature of cerebral atrophy observed in both diseases, the hippocampus is affected bilaterally in AD and svPPA. In svPPA, however, the atrophy is limited to the anterior part of the structure whereas a more general atrophy was observed in AD. In addition, when both groups were directly compared, a more pronounced posterior atrophy was observed in the AD versus svPPA group.

The second article of the thesis aimed to investigate the impact of AD and svPPA on the functional connectivity patterns of the anterior versus posterior hippocampus. The results showed two different patterns of functional connectivity, between the anterior and posterior hippocampus and the rest of the brain, in controls. A reduction in functional connectivity in the anterior hippocampus was observed in svPPA, whereas a comparable functional connectivity pattern to that of controls was observed in the posterior hippocampus.

Overall, our results confirm that atrophy of the hippocampus is present, but affects different parts of the structure, in both diseases. Our results also support the hypothesis that neurodegenerative syndromes such as AD and svPPA do not only implicate focal atrophies,

but rather derive from a disconnection between various anatomical regions, and that clinical symptoms are caused by this rupture in the neural networks supporting cognitive functions such as semantic and episodic memory.

Keywords : Alzheimer's disease, dementia, hippocampus, neuroimaging, semantic dementia, primary progressive aphasia

Résumé de vulgarisation scientifique

Il est bien connu dans la littérature scientifique que les patients atteints de maladie d'Alzheimer éprouvent des troubles de mémoire épisodique. En psychologie cognitive, la mémoire épisodique désigne le processus par lequel des événements vécus, avec leur contexte (date, lieu, état émotionnel), sont mémorisés. Les études en neuroimagerie ont permis de démontrer une association entre les troubles de mémoire épisodique qu'on retrouve chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec une réduction du volume d'une région (atrophie) du cerveau appelée hippocampe. Toutefois, plusieurs études portant sur une autre démence, la démence sémantique, retrouvent un patron d'atrophie semblable à celui retrouvé dans la maladie d'Alzheimer en ce qui concerne l'hippocampe. Or, les patients atteints de démence sémantique n'ont pas de trouble de mémoire épisodique et ceux-ci démontrent plutôt une détérioration de la mémoire sémantique, ce qui occasionne des difficultés à se rappeler de certains concepts et définitions (ex : animaux, légumes, etc.). Il s'avère donc primordial de préciser nos connaissances par rapport à l'implication de l'hippocampe dans les deux réseaux de mémoire, sémantique et épisodique, afin de préciser le diagnostic des maladies qui impliquent une atrophie de l'hippocampe. La présente thèse a permis de mettre en lumière une implication différente de la partie antérieure versus postérieure de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique. Elle a permis non seulement de préciser les critères diagnostiques des maladies présentées ci-haut, mais contribuera également à cibler plus efficacement les individus à risque de développer ces syndromes dégénératifs.

Table des matières

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	IV
RÉSUMÉ DE VULGARISATION SCIENTIFIQUE	VII
TABLE DES MATIÈRES	VIII
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES	XIII
REMERCIEMENTS	XV
CONTEXTE THÉORIQUE	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	2
L'EFFET DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DE LA VARIANTE SÉMANTIQUE DE L'APHASIE PRIMAIRE PROGRESSIVE SUR LA MÉMOIRE À LONG TERME	3
Maladie d'Alzheimer	3
Variante sémantique de l'aphasie primaire progressive	5
Conclusions	7
LES RÉSEAUX NEURONAUX DE LA MÉMOIRE À LONG TERME DANS LE CERVEAU EN SANTÉ : APPORT DE L'IRM FONCTIONNELLE	8
Les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire épisodique	8
Les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire sémantique	9
Conclusions	9
PATRONS D'ATROPHIE DANS LA MA ET VSAPP : APPORT DE L'IRM ANATOMIQUE	10
Patron d'atrophie dans la MA	10
Patron d'atrophie dans la vsAPP	11
Chevauchement dans les patrons de neurodégénérescence	13
PARADOXE : ATROPHIE DE L'HIPPOCAMPE DANS LA VSAPP MALGRÉ UNE PRÉSERVATION RELATIVE DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE	13

Le rôle de l'hippocampe dans la mémoire épisodique	13
Atrophie de l'hippocampe comme biomarqueur de la MA	14
Atrophie de l'hippocampe dans la vsAPP	15
Hypothèses concernant l'atrophie hippocampique dans la vsAPP	16
L'hippocampe comme point d'intersection entre les réseaux de mémoire épisodique et sémantique	18
Conjecture 1 : Atrophie hippocampique antérieure dans la vsAPP et postérieure dans la MA	19
Conjecture 2 : Connectivité réduite entre l'hippocampe antérieur et le réseau sémantique et préservation de la connectivité entre l'hippocampe postérieur et le réseau épisodique dans la vsAPP	20
OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE	21
Première étude	21
Deuxième étude	22
MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS	23
ARTICLE 1	24
ARTICLE 2	59
DISCUSSION GÉNÉRALE	86
CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES DES DEUX ARTICLES	88
Article 1 : Dissociation antéro-postérieure dans la MA et la vsAPP	88
Article 2 : La vsAPP comme syndrome de déconnexion	93
CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES GÉNÉRALES DE LA THÈSE	97
Confirmation du modèle théorique de dissociation antéro-postérieure dans les deux maladies	97
Pistes de réflexion en lien avec les critères diagnostiques de la MA et la vsAPP	98
Précision du rôle de l'hippocampe dans la cognition	100
LIMITES ET ÉTUDES FUTURES	101
CONCLUSIONS	103
RÉFÉRENCES	I

Liste des tableaux

Article 1 : Atrophy in Alzheimer’s Disease and Semantic Dementia: An ALE Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies

Table 1. Articles included in the meta-analysis

Table 2. Results of Analysis #1: Single dataset analysis based on AD vs CTRL foci

Table 3. Results of Analysis #2: Single dataset analysis based on SD vs CTRL foci

Table 4. Results of Analysis #3: Contrast analysis: (AD vs CTRLs) foci vs (SD vs CTRLs) foci

Table 5. Results of Analysis #4: Contrast analysis: (SD vs. CTRLs) foci vs. (AD vs. CTRLs) foci

Table 6. Summary of the hippocampal volumetric studies that compared hippocampal atrophy in AD and SD

Article 2 : The role of the hippocampus in the semantic variant of primary progressive aphasia: A resting-state fcMRI study

Table 1. Demographic and neuropsychological characteristics of CTRL and svPPA patients

Table 2. Between-group differences (CTRLs>svPPA) in the rs-fcMRI network anchored to the left and right anterior hippocampus ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level)

Liste des figures

Article 1 : Atrophy in Alzheimer’s Disease and Semantic Dementia: An ALE Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies

Fig. 1. PRISMA flow diagrams of both evaluators for the selection of studies

Fig. 2. Significant gray matter atrophy from the results of single dataset analysis based on AD vs. CTRL foci (orange) and SD vs. CTRLs foci (blue)

Fig. 3. Significant gray matter atrophy from the contrast analysis; (AD vs. CTRLs) foci vs. (SD vs. CTRLs) foci (A) and (SD vs. CTRLs) foci vs. (AD vs. CTRLs) foci (B)

Article 2 : The role of the hippocampus in the semantic variant of primary progressive aphasia: A resting-state fMRI study

Figure 1. Schematic representation of the functional specialization of the hippocampus along an antero-posterior axis in the semantic and episodic memory networks (La Joie et al., 2014; Poppenk et al., 2013; Ranganath & Ritchey, 2012)

Figure 3. Above: rs-fMRI network anchored to the left anterior hippocampal seed in CTRLs and svPPA. Below: rs-fMRI network anchored to the right anterior hippocampal seed in CTRLs and svPPA ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level).

Figure 4. Above: rs-fcMRI network anchored to the left posterior hippocampal seed in CTRLs and svPPA. Below: rs-fcMRI network anchored to the right posterior hippocampal seed in CTRLs and svPPA ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level).

Figure 5. Correlational analysis between the rs-fcMRI strength of the left aHip and the bilateral ventromedial frontal cortex and semantic performance (Boston Naming Test, Pyramid and Palm Tree Test and Similarities Subtest of the WAIS III, $p < 0.05$ FDR corrected at cluster level).

Liste des abréviations et des sigles

Aβ	bêta-amyloïde
ANOVA	analysis of variance
BOLD	blood oxygen level dependent
DMN	default mode network ; réseau de mode par défaut
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition
FTLD	frontotemporal lobar degeneration ; dégénérescence lobaire frontotemporale
IRM	imagerie par résonance magnétique
MA	maladie d'Alzheimer
ME	mémoire épisodique
MS	mémoire sémantique
MRI	magnetic resonance imaging
ROI	region of interest ; région d'intérêt
SPECT	tomographie d'émission mono-photonique
SVM	support vector machine
TCL	trouble cognitif léger
TEP	tomographie par émission de positrons
TNC	trouble neurocognitif majeur
VBM	voxel-based morphometry
vsAPP	variante sémantique de l'aphasie primaire progressive
OMS	organisation mondiale de la santé

« Research is what I'm doing when I don't know what I'm doing. »

Wernher von Braun

Remerciements

Le programme double qui constitue le Ph.D. en recherche et intervention fut un travail de longue haleine et a donc constitué le fil conducteur d'une (laborieuse!) tranche de vie, qui a débuté en raison d'une curiosité qui s'est peu à peu transformée en connaissances scientifiques. De nombreuses embûches ont parsemé mon parcours académique mais j'ai eu la chance d'être épaulée par des individus remarquables, sans qui l'écriture de ce présent ouvrage aurait été impossible. Ce sont ces personnes que j'aimerais mettre de l'avant à travers des remerciements.

Je serai pour toujours reconnaissante d'avoir bénéficié d'une directrice de recherche extraordinaire, Simona Brambati. Celle-ci m'a accueillie dans son laboratoire malgré mon inexpérience. Elle m'a tout de suite fait confiance et m'a aidée durant toutes les étapes de mon doctorat, en commençant par l'admission au programme. Merci infiniment Simona pour tout ce que tu as fait comme moi, je suis vraiment chanceuse d'avoir eu un mentor aussi dévoué, passionné, humain et généreux que toi. Je suis très fière de voir le laboratoire grandir d'année en année, car tu mérites tout le succès du monde.

Je tiens également à remercier les organismes provinciaux (FRSQ, RQRV, RBIQ) et fédéraux (CRSNG, Société d'Alzheimer du Canada) qui m'ont financée ou qui ont financé mes projets de recherche à travers les années. Je tiens aussi à remercier le département de psychologie qui m'a également soutenue financièrement, et tout le personnel administratif, notamment le personnel de la clinique de psychologie de l'Université de Montréal pour leur travail considérable. Un énorme merci à mon centre de recherche d'accueil, le CRIUGM, pour le soutien financier, les outils, ressources humaines et techniques mis à ma disposition.

Merci pour tous les séminaires, cours, formations et congrès organisés dans le but de mettre à jour nos connaissances dans le domaine du vieillissement.

Merci à tous les chercheurs et étudiants qui ont participé à mes projets de recherche, notamment ceux du laboratoire Lingua (Simona Brambati, Maxime Montembeault, Joséphine Aldebert, Mariem Boukadi, Christophe Bedetti, Réda El Mazhoum, Simon Lacoste, Nadia Moussa) et du laboratoire CoBrA (Mallar Chakravarty, Gabriel A. Devenyi), ainsi que Maximiliano Wilson & Robert Jr Laforce de l'Université Laval et Bruce Miller du Memory and Aging Center (UCSF).

Merci à mes collègues de laboratoire (Maxime, Mariem, Julien, Antoine, Georges Johémie, Christophe, Bérengère) pour le soutien moral et pour avoir contribué, de près ou de loin, à mes projets de recherche. J'ai partagé des moments mémorables avec vous que je n'oublierai jamais. Je tiens à remercier spécialement Maxime et Mariem pour tous leurs précieux conseils. Je suis vraiment reconnaissante d'avoir partagé votre bureau durant toutes ces années. Merci à Fanny et Aubrée pour m'avoir fait autant rire durant ces 6 dernières années et pour m'avoir permis de ventiler dans les moments plus difficiles.

Finalement, je tiens à remercier profondément ma famille et mes amis, qui ne savent pas vraiment ce que j'ai fait durant mon doctorat, mais qui m'ont toujours supportée avec une fierté palpable. Merci à ma sœur Lédéenne et à mon père Denis pour avoir été, tout au long de ma vie, des exemples de persévérance et d'accomplissement. En terminant, merci à mon amoureux Olivier, dont l'arrivée dans ma vie coïncide avec mes plus grandes réussites, tant académiques que personnelles. Tu fais de moi une meilleure personne et je suis au plus au point reconnaissante d'avoir quelqu'un d'aussi aimant, attentionné et ambitieux à mes côtés.

Contexte théorique

Introduction générale

L'atrophie de l'hippocampe est considérée comme un biomarqueur dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) et est utile pour suivre sa progression (Dubois et al., 2007; Frisoni, Fox, Jack, Scheltens, & Thompson, 2010). Toutefois, une atrophie hippocampique est également retrouvée dans d'autres maladies neurodégénératives, comme dans la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive (vsAPP) (Chan et al., 2001; Davies et al., 2004; Duval et al., 2012; Galton et al., 2001; Gorno-Tempini et al., 2004; Hornberger & Piguet, 2012; Nestor et al., 2006; Pleizier et al., 2012; Schroeter & Neumann, 2011). D'un point de vue cognitif, les patients atteints de MA démontrent, dans la majorité des cas, des troubles prédominants de mémoire épisodique (ME) (Petersen et al., 2000). Pour ce qui est des patients atteints de la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive (vsAPP), anciennement appelée démence sémantique, on observe plutôt une détérioration de la mémoire sémantique (MS) et ces patients n'ont généralement pas de trouble majeur au niveau de la mémoire épisodique, du moins durant les premières phases de la maladie (Gorno-Tempini et al., 2011).

L'altération de la mémoire sémantique dans un contexte de préservation de la mémoire épisodique est donc un aspect clé qui différencie le diagnostic entre la MA et la vsAPP (Chan et al., 2001). Ainsi, l'atrophie hippocampique chez ces derniers a été décrite comme étant un paradoxe et plusieurs hypothèses ont été proposées. Notamment, une étude réalisée récemment (La Joie et al., 2014) a montré, chez des participants en santé et par le biais d'une technique d'analyse de connectivité basée sur le métabolisme des sujets, que la partie antérieure de l'hippocampe est connectée aux régions soutenant la MS tandis que la partie postérieure est associée aux régions soutenant la ME. Il est donc possible que des parties et réseaux neuronaux différents de l'hippocampe soient touchés dans les deux maladies en raison

de leurs connexions distinctes avec les deux systèmes soutenant la ME et MS respectivement. Notre hypothèse générale est ainsi que la partie plus antérieure de l'hippocampe est plus touchée dans la vsAPP, mais que la partie plus postérieure est relativement préservée, alors que le patron inverse est observé dans la MA.

Le premier article de la thèse vise à identifier et comparer le patron d'atrophie cérébrale associé à la vsAPP et la MA à travers une méta-analyse basée sur des études anatomiques antérieures, et à caractériser plus précisément le volume de l'hippocampe sous un axe antéro-postérieur dans les deux maladies. Le deuxième article de la thèse vise à investiguer l'effet de la vsAPP sur les patrons de connectivité fonctionnelle de l'hippocampe antérieur versus postérieur.

Afin d'introduire les deux articles qui composent la présente thèse, nous décrirons d'abord l'effet de la MA et la vsAPP sur la mémoire à long terme. Ensuite, les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire épisodique et sémantique seront discutés. Puis, les patrons d'atrophie des deux maladies seront présentés. Ensuite, le paradoxe entourant l'atrophie hippocampique dans la vsAPP ainsi que les diverses hypothèses qui ont été mises sur pied pour y répondre seront exposées. Finalement, les objectifs et hypothèses des deux études composant cette thèse seront présentés.

L'effet de la maladie d'Alzheimer et de la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive sur la mémoire à long terme

Maladie d'Alzheimer

La démence est une maladie prévalente chez les aînés. En effet, on estime que 44.4 millions d'individus à travers le monde étaient touchés en 2013, et les prévalences projetées sont de 75,6 millions en 2030 et de 135,5 millions en 2050 (Chang, Patel, & Schulz, 2015).

La forme de démence la plus fréquente, la MA, représente près de 70% des cas de démence (WHO, 2012). Cette maladie neurodégénérative est fatale, progressive et engendre une destruction des neurones du cerveau. Elle est non seulement dévastatrice au niveau individuel, mais également aux niveaux familial, économique et social. Les répercussions de cette maladie sur le patient sont multiples : changements comportementaux, atteintes fonctionnelles et changements cognitifs (G. McKhann et al., 1984; G. M. McKhann et al., 2011). Les changements cognitifs causés par cette dégradation neuronale sont assez hétérogènes, notamment en raison de la variété des régions anatomiques et des réseaux neuronaux qui peuvent être touchés. Malgré tout, un profil cognitif spécifique est fréquemment observé chez les patients atteints de cette pathologie et constitue donc le profil signature de la maladie. En effet, dans la majorité des cas, la forme dite « amnésique » (G. M. McKhann et al., 2011) est observée, ce qui signifie que la mémoire épisodique est touchée très tôt et ce, en raison d'une atteinte au niveau de l'hippocampe (Petersen et al., 2000). Les patients ont donc de la difficulté à apprendre et à mémoriser de nouvelles informations, et à se rappeler d'événements et d'informations personnellement vécus qui sont contenus dans un contexte spatio-temporel. Dans la vie quotidienne, les conséquences sont nombreuses : rangement inapproprié des objets, désorientation dans le temps et l'espace, oublier ce qu'on a fait la veille, etc. Lors de l'évaluation neuropsychologique, la mémoire épisodique est évaluée à l'aide, par exemple, de tâches de rappel de listes de mots, d'histoires, d'images, etc. L'encodage de l'information, le stockage ou consolidation, la récupération libre (immédiate et différée) et la reconnaissance de l'information sont évalués. Ce qui distingue les capacités mnésiques des patients atteints de maladie d'Alzheimer comparativement aux aînés en bonne santé cognitive est principalement la capacité à stocker l'information sur une longue période (Dubois et al., 2007). En effet, la

trace mnésique tend à s'effacer avec le temps, tandis qu'une préservation des informations apprises est observée lors de l'évaluation de personnes âgées en santé.

Or, d'autres symptômes cognitifs sont généralement présents, et l'ampleur des difficultés tend à augmenter à mesure que la maladie progresse. Outre la mémoire épisodique, les domaines cognitifs touchés incluent le raisonnement et la manipulation d'informations lors de tâches complexes, les habiletés visuo-spatiales, les fonctions langagières et la mémoire sémantique (Joubert et al., 2010). On observe également des modifications au niveau de la personnalité et du comportement (ex : agressivité, errance, agitation, désinhibition, etc.) (Mega, Cummings, Fiorello, & Gornbein, 1996). Malgré l'hétérogénéité dans les déficits cognitifs observés, l'atteinte prédominante de la mémoire épisodique et son lien direct avec l'atrophie hippocampique demeure le biomarqueur neurologique et cognitif le plus fiable actuellement (Dubois, 2014). En effet, celui-ci a été largement documenté à travers la littérature scientifique (Chetelat & Baron, 2003; Deweer et al., 1995; Kohler et al., 1998; Scheltens et al., 1992).

Variante sémantique de l'aphasie primaire progressive

L'aphasie primaire progressive (APP) est un terme qui regroupe ensemble trois variantes cliniques distinctes, mais dans lesquelles le langage est touché de façon prédominante : l'APP non fluente, la variante logopénique de l'APP et la variante sémantique de l'APP (vsAPP) (Gorno-Tempini et al., 2011). La vsAPP, anciennement connue sous le nom de démence sémantique, est la forme des APPs la plus répandue, et sa prévalence est estimée à au moins 7/100 000 (Ratnavalli, Brayne, Dawson, & Hodges, 2002), ce qui correspond à environ 4000 individus au Canada. Cette maladie est caractérisée par une détérioration progressive de la mémoire sémantique. La mémoire sémantique concerne toutes

les connaissances, concepts et définitions qui ne sont pas acquis de l'expérience (ex : noms des présidents, capitales des pays, etc.). L'altération de la mémoire sémantique s'exprime, lors de l'évaluation neuropsychologique, à travers des tâches évaluant la dénomination et la compréhension de mots. Ces difficultés à nommer et comprendre des concepts entraînent donc des problèmes langagiers sélectifs et c'est pour cette raison qu'on considère que la vsAPP peut être classifiée au sein des aphasies primaires progressives (Mesulam, 2003). Dans la vsAPP, on observe une anomie (manque du mot), mais une préservation de la fluence verbale et grammaticale (Neary et al., 1998). Par ailleurs, les mots de basse fréquence sont généralement plus atteints que les mots de haute fréquence (ex : le mot « zèbre » vs le plus fréquent mot « chat »). On retrouve aussi une faiblesse au niveau de la reconnaissance des objets et parfois des personnes, même lorsque ces éléments sont présentés sous d'autres modalités que celle visuelle (images et objets réels) telles que tactile, gustative et olfactive (Adlam et al., 2006; Bozeat, Lambon Ralph, Patterson, Garrard, & Hodges, 2000; Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992). Dans la vie quotidienne, les patients manifestent souvent un langage vide en raison de l'anomie et ont tendance à faire des paraphasies sémantiques (i.e. remplacer un mot d'une même catégorie par un autre) lors de conversations. Les patients atteints de vsAPP ont également tendance à utiliser des mots-valises (i.e. mots imprécis qui peuvent signifier plusieurs phénomènes) comme truc, chose, bidule, etc. (Kertesz, Jesso, Harciarek, Blair, & McMonagle, 2010). Ces difficultés langagières peuvent avoir un effet majeur sur les habiletés communicationnelles des patients ainsi que sur leur bien-être (Hodges & Patterson, 2007). Par contre, puisque les autres fonctions cognitives sont généralement préservées, les conséquences fonctionnelles de la maladie concernent de façon prédominante les situations où le langage est sollicité. Notamment, du moins en début de maladie, on ne retrouve pas de déficit prédominant au niveau de la mémoire épisodique dans

la vsAPP. De ce fait, les patients n'éprouvent généralement pas de difficultés majeures à se rappeler d'événements personnellement vécus ou à apprendre de nouvelles informations épisodiques.

On observe également des symptômes comportementaux dans la vsAPP qui peuvent apparaître très tôt dans la maladie. Toutefois, selon les critères diagnostiques actuels, ceux-ci doivent être secondaires aux symptômes langagiers (Gorno-Tempini et al., 2011). Les patients peuvent démontrer un manque d'empathie (Rankin et al., 2006), une insensibilité aux états émotionnels des autres, un détachement affectif, de l'irritabilité et de l'intolérance à la frustration (Seeley et al., 2005). Pour certains auteurs, ces symptômes comportementaux sont dus à une altération de la cognition sociale et de la théorie de l'esprit (Duval et al., 2012).

Conclusions

En conclusion, tant dans la MA que dans la vsAPP, on observe une détérioration au niveau de la mémoire à long terme, mais les profils neuropsychologiques sont différents. En effet, la vsAPP cible la mémoire sémantique tandis que la MA entraîne plutôt une déficience de la consolidation en mémoire épisodique. L'altération de la mémoire sémantique dans le contexte de la préservation de la mémoire épisodique (sous-entendue au début de la maladie, puisqu'il s'agit d'une pathologie neurodégénérative qui touchera peu à peu l'ensemble du cerveau) (Chan et al., 2001) est un aspect clé du diagnostic différentiel entre la vsAPP et la MA.

Les réseaux neuronaux de la mémoire à long terme dans le cerveau en santé : Apport de l'IRM fonctionnelle

Les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire épisodique

Les réseaux cérébraux qui constituent la mémoire épisodique et sémantique sont maintenant bien décrits grâce notamment à l'IRM fonctionnelle (voir p.76). Cette technique permet de vérifier les aires du cerveau qui tendent à se co-activer en même temps grâce aux changements locaux de flux sanguin, et entre autres de mesurer, à travers des corrélations, la connectivité fonctionnelle du cerveau. Depuis maintenant plusieurs décennies, la communauté scientifique a démontré à maintes reprises l'implication des structures cérébrales comprises dans les lobes temporaux médians (LTMs) dans la mémoire épisodique. Notamment, l'hippocampe, le cortex entorhinal, le cortex périhinal et le cortex parahippocampique formeraient un réseau qui soutiendrait la mémoire épisodique, principalement lors de la consolidation mnésique (Henson, 2005; Squire & Wixted, 2011). L'implication de ces régions cérébrales dans la mémoire épisodique a été démontrée grâce à un large éventail d'études sur des sujets sains mais également sur des patients présentant des atteintes neurologiques affectant ce type de mémoire. Or, d'autres études ont montré l'implication d'un réseau neuronal plus vaste qui implique d'autres régions anatomiques. Notamment, lors de l'encodage en mémoire, le cortex pariétal postérieur serait particulièrement sollicité (Sperling et al., 2010). Toutefois, son rôle en mémoire épisodique serait secondaire puisqu'il ferait principalement appel aux fonctions attentionnelles versus mnésiques (Uncapher & Wagner, 2009). D'autres régions frontales seraient également impliquées dans la mémoire épisodique à travers notamment l'apprentissage associatif, la familiarité (reconnaissance), et la récupération d'informations (Sperling et al., 2010). Notamment, le cortex préfrontal serait essentiel lors de

l'encodage de l'information (Jenkins & Ranganath, 2010). La partie dorsolatérale du cortex préfrontal serait plus précisément impliquée dans l'encodage, et son activité serait corrélée avec celle du cortex pariétal (Grady, McIntosh, & Craik, 2003). Lors de la récupération de l'information, l'hippocampe serait à nouveau sollicité, mais également le cortex parahippocampique, le gyrus angulaire, le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur/cortex rétrospécial (Rugg & Vilberg, 2013).

Les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire sémantique

En ce qui concerne le réseau neuronal de la mémoire sémantique, une méta-analyse (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009) a permis de mettre en évidence l'implication marquée des lobes temporaux antérieurs (principalement le gauche), le cortex pariétal inférieur, le cortex préfrontal dorsomédian (plus précisément le gyrus frontal supérieur), le cortex préfrontal ventromédian, le gyrus frontal inférieur, le gyrus cingulaire postérieur et le précuneus. Traditionnellement, les études sur les patients atteints de troubles sémantiques ont accordé beaucoup d'importance au rôle du lobe temporal antérieur dans le réseau sémantique et cette région est depuis considérée comme un lieu central où siègent les représentations sémantiques (Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). Toutefois, la littérature plus récente suggère une implication de régions cérébrales plus étendues dans la mémoire sémantique, notamment le cortex préfrontal et pariétal (Binder & Desai, 2011).

Conclusions

Finalement, tant pour la mémoire épisodique que sémantique, la littérature actuelle suggère l'implication de réseaux neuronaux plus vastes que seulement certaines régions anatomiques focales. Certains auteurs se sont intéressés aux activations cérébrales qui se

chevauchent et se distinguent dans les deux réseaux de mémoire, lors de tâches faisant appel au réseau épisodique ou sémantique (Hantke et al., 2013). Les deux réseaux semblent tout deux faire appel aux lobes frontaux (malgré certaines différences locales) et aux lobes temporaux (notamment l'hippocampe). Toutefois, le réseau épisodique semble impliquer de façon plus prononcée les lobes pariétaux que le réseau sémantique, lequel est un peu moins étendu dans cette région anatomique. De façon plus précise, le réseau sémantique impliquerait surtout le lobe temporal antérieur, le cortex préfrontal ventromédian, la jonction temporopariétale et l'hippocampe antérieur (La Joie et al., 2014; Poppenk, Evensmoen, Moscovitch, & Nadel, 2013). Le réseau épisodique, quant à lui, impliquerait plus précisément le précuneus, le cortex cingulaire postérieur, le cortex pariétal latéral ainsi que l'hippocampe postérieur (La Joie et al., 2014; Poppenk et al., 2013).

Patrons d'atrophie dans la MA et vsAPP : Apport de l'IRM anatomique

Patron d'atrophie dans la MA

L'IRM structurelle permet de visualiser l'anatomie des structures corticales et sous corticales du cerveau, et de nombreuses études ont eu recours à cette technique d'imagerie médicale afin de quantifier le degré d'atrophie cérébrale dans diverses populations cliniques, dont la MA et la vsAPP.

Le profil d'atrophie dans la MA est dorénavant bien décrit grâce à cette technique (voir Figure 2, p.58). Les études de la dernière décennie qui se sont intéressées à la MA ont mis en lumière une atrophie prédominante au niveau des lobes temporaux médians. L'atrophie de ces structures, et plus particulièrement de l'hippocampe et du cortex entorhinal, qui sont présents dans la partie interne des lobes temporaux médians, a été mise en évidence dans la MA, et ce dès le stade léger (Chetelat & Baron, 2003). Gerardin et ses collègues ont également montré,

via un classifieur automatique (Support Vector Machine – SVM) que le volume hippocampique prédisait correctement, dans 94% des cas, l'appartenance au groupe (MA versus contrôles). Il est donc indéniable que l'atrophie hippocampique joue un rôle central dans la MA (Gerardin et al., 2009).

Au-delà du lobe temporal interne, un vaste réseau de régions atrophiées a été mis en évidence chez les patients atteints de MA amnésique légère à modérée, en comparaison avec des sujets âgés sains, et ce de façon relativement constante à travers les études. Chez les patients atteints de MA à un stade léger, l'atrophie touche déjà l'hippocampe, le gyrus parahippocampique (plus particulièrement le cortex entorhinal) et l'amygdale. À des stades plus avancés, le cortex temporo-pariétal, le cortex cingulaire antérieur et postérieur, le précuneus, ainsi que les cortex frontaux associatifs sont atteints (Dickerson & Sperling, 2005). L'atrophie de l'insula et de structures sous-corticales comme le thalamus, le noyau caudé et le putamen est moins consensuelle, en raison des limites méthodologiques associées aux techniques d'imagerie. Finalement, le cortex occipital et le cervelet semblent préservés, du moins au début de la maladie. Les données en IRM anatomique concernant l'atrophie cérébrale dans la MA se chevauchent donc avec les régions mises en lumière dans les études en IRM fonctionnelle qui se sont intéressées au réseau de la mémoire épisodique. Notamment, l'atrophie des régions temporales médianes, pariétales et frontales est congruente avec celles impliquées dans la mémoire épisodique, ce qui pourrait donc expliquer en partie le profil cognitif observé chez les patients atteints de MA.

Patron d'atrophie dans la vsAPP

La vsAPP, quant à elle, est associée à une atteinte de la partie inférieure latérale et antérieure des lobes temporaux (voir Figure 2, p.58), et, dans la majorité des cas, l'atteinte est

plus marquée au niveau de l'hémisphère gauche (Gorno-Tempini et al., 2011). Toutefois, la région anatomique qui démontre le plus de neurodégénérescence, et qui pourrait être le premier marqueur de l'atrophie dans la vsAPP, est encore débattue à travers la littérature. Certains auteurs ont trouvé plus d'atrophie dans le pôle temporal (Brambati et al., 2009; Davies, Halliday, Xuereb, Kril, & Hodges, 2009; Galton et al., 2001; Mummery et al., 2000; Rohrer et al., 2008) tandis que d'autres techniques non volumétriques comme la tomographie par émission de positrons (TEP) ont mis en lumière le cortex périrhinal comme étant la région la plus touchée (La Joie et al., 2014). Les résultats contradictoires sont peut-être le fruit d'une variabilité interindividuelle dans les patrons d'atrophie, mais sont également explicables par la variabilité dans les techniques de neuroimagerie utilisées (morphométrie par voxels, épaisseur corticale, tomographie par émission de positrons, etc.). Ceci dit, l'atrophie du lobe temporal antérieur/pôle temporal (avec prédominance à gauche) semble être un marqueur fiable de la maladie et est retrouvé de façon constante à travers la littérature portant sur la vsAPP.

De plus, au cours de la maladie, l'atrophie se propage à travers les lobes temporaux (Whitwell & Josephs, 2012), notamment dans les structures internes comme l'hippocampe (Iaccarino et al., 2015). Les régions frontales et pariétales sont également touchées (Brambati et al., 2009). Entre autres, à mesure que la dégénérescence progresse, l'atrophie englobe le cortex frontal inférieur, l'insula antérieure, le cortex cingulaire antérieur, la partie postérieure du cortex temporal, le cortex pariétal, le striatum ventral et l'amygdale (Czarnecki et al., 2008; Rohrer et al., 2008).

Une fois de plus, les données en IRM anatomique concernant l'atrophie cérébrale dans la vsAPP se chevauchent avec les régions mises en lumière dans les études en IRM fonctionnelle qui se sont intéressées au réseau de la mémoire sémantique. Notamment, l'implication des régions temporales et frontales dans le réseau sémantique, ainsi que

l'atrophie de celles-ci dans la vsAPP semblent expliquer en partie le profil cognitif observé chez les patients atteints de cette maladie.

Chevauchement dans les patrons de neurodégénérescence

Tel que mentionné brièvement ci-haut, l'atrophie de l'hippocampe est commune aux deux maladies, mais d'un point de vue cognitif, la littérature semble plutôt soutenir l'implication de cette structure dans la mémoire épisodique que dans la mémoire sémantique (Ranganath & D'Esposito, 2001), malgré que certaines études montrent une activation de l'hippocampe lors de tâches sémantiques (Ryan, Cox, Hayes, & Nadel, 2008). Il est donc surprenant que les patients atteints de vsAPP fassent preuve d'atrophie marquée au niveau de cette région, sans toutefois présenter de difficultés épisodiques. En effet, la présence de troubles épisodiques en début de maladie est même considérée comme un critère d'exclusion pour le diagnostic de la vsAPP (Gorno-Tempini et al., 2011; Neary et al., 1998).

Paradoxe : Atrophie de l'hippocampe dans la vsAPP malgré une préservation relative de la mémoire épisodique

Le rôle de l'hippocampe dans la mémoire épisodique

Dans les années 1990, de nombreuses études ont montré, grâce à des études sur des patients atteints de troubles neurologiques focaux ciblant l'hippocampe, que la mémoire épisodique dépend inévitablement de l'intégrité de l'hippocampe (Tulving & Markowitsch, 1998; Vargha-Khadem et al., 1997). Notamment, rappelons le célèbre cas du patient H.M., qui avait subi une intervention chirurgicale dans le but de contrôler ses crises épileptiques. Une large portion des deux hippocampes ayant été retirées, le patient a alors perdu l'habileté à former de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde) et à se rappeler de souvenirs anciens

(amnésie rétrograde). Cette étude de cas avait permis de prouver l'importance des hippocampes dans la formation de nouveaux souvenirs et la réactivation de souvenirs anciens. Toutefois, des analyses plus récentes de cette même étude de cas ont nuancé les trouvailles, en spécifiant que l'ablation chirurgicale impliquait également l'amygdale et le gyrus parahippocampique, donc que l'amnésie observée chez H.M. ne pouvait pas seulement s'expliquer par la perte des hippocampes (Squire, 2009). Depuis les années 2000, une quantité énorme d'études se sont penchées sur le rôle de l'hippocampe dans la cognition, notamment grâce à l'avancement des technologies disponibles. Grâce à des techniques d'imagerie comme l'IRMf, la communauté scientifique a systématiquement signalé une activation accrue de l'hippocampe chez des sujets en bonne santé engagés dans une tâche de mémoire épisodique nécessitant la consolidation de nouvelles informations (Ranganath & D'Esposito, 2001). Comme l'hippocampe serait inactif lors de la période d'encodage et lors de la reconnaissance, son rôle concernerait spécifiquement le stockage/consolidation des informations à long terme (Ranganath & D'Esposito, 2001). La structure serait toutefois également impliquée lors de la récupération libre d'informations (Rugg & Vilberg, 2013). Finalement, la littérature actuelle souligne le rôle central de l'hippocampe dans la mémoire épisodique, avec une implication plus spécifique lors de la consolidation et la réactivation d'informations précédemment apprises.

Atrophie de l'hippocampe comme biomarqueur de la MA

Étant donné le rôle de l'hippocampe dans la mémoire épisodique, ainsi que le patron d'atrophie observé dans la MA, qui implique de façon centrale cette région anatomique, il est peu surprenant que l'atrophie de l'hippocampe soit un biomarqueur majeur dans les critères diagnostiques de la maladie. En effet, un article (Dubois, 2012) présente les critères

diagnostiques révisés au cours des dernières années par un collège d'experts internationaux (Dubois et al., 2007). Ces critères mettent l'accent sur 1) le rôle de l'hippocampe dans la maladie comme biomarqueur dans la maladie, sur 2) le déficit mnésique, plus précisément le trouble de stockage, comme étant le symptôme cognitif en avant plan (« syndrome amnésique hippocampique ») et 3) sur la positivité des biomarqueurs pathologiques *in vivo* et *postmortem*. Ainsi, ces auteurs affirment à titre d'exemple que le diagnostic de la MA peut être pratiquement certifié chez un patient de soixante-cinq ans qui présenterait un syndrome amnésique hippocampique avec une atrophie de l'hippocampe à l'IRM et un résultat positif pour l'accumulation d'amyloïde avec la tomographie par émission de positrons (TEP) (Dubois, 2012). Ces critères sont maintenant utilisés dans la plupart des centres experts et dans un grand nombre d'études.

Atrophie de l'hippocampe dans la vsAPP

La spécificité du rôle de l'atrophie hippocampique dans le lien entre les problèmes de mémoire épisodique et la MA a récemment été questionnée. Plusieurs études en neuroimagerie basée sur la technique de morphométrie par voxels (voxel-based morphometry; VBM) ont mis en lumière une atrophie hippocampique chez les patients atteints de vsAPP comparativement à des personnes âgées en santé (Chan et al., 2001; Davies et al., 2004; Duval et al., 2012; Galton et al., 2001; Gorno-Tempini et al., 2004; Hornberger & Piguet, 2012; Nestor et al., 2006; Pleizier et al., 2012; Schroeter & Neumann, 2011). Aussi, plusieurs études ont montré un patron d'atrophie hippocampique comparable entre des sujets atteints de MA et des sujets atteints de variante sémantique de l'aphasie primaire progressive (Chan et al., 2001; Davies et al., 2004; Galton et al., 2001; Nestor et al., 2006; Schroeter & Neumann, 2011).

Hypothèses concernant l'atrophie hippocampique dans la vsAPP

Plusieurs études ont tenté d'apporter une explication au paradoxe entourant l'atrophie hippocampique dans la vsAPP. Certaines remettent en question la préservation de la mémoire épisodique chez les patients atteints de vsAPP en s'appuyant justement sur l'atrophie de l'hippocampe (Adlam, Patterson, & Hodges, 2009; Soderlund, Black, Miller, Freedman, & Levine, 2008; Thompson, Patterson, & Hodges, 2003). Aussi, il serait possible que les méthodes traditionnelles pour évaluer la mémoire épisodique ne soient pas suffisamment sensibles (Tulving, 2001) et que cela explique pourquoi il est difficile de voir des troubles au niveau de ce type de mémoire chez des patients atteints de vsAPP. Par ailleurs, selon le modèle hiérarchique de la mémoire de Tulving, il serait possible que la mémoire épisodique ne soit pas intacte chez les patients atteints de vsAPP en raison d'une dépendance à la mémoire sémantique (qui est lésée chez ces patients). En d'autres termes, pour que les gens consolident consciemment ce qu'ils ont perçu, il faudrait que l'information ait été d'abord encodée par le système de la mémoire sémantique (Tulving, 2001). Toutefois, il existe d'autres modèles qui placent les deux types de mémoire comme étant des composantes indépendantes versus faisant partie d'un système hiérarchique. En effet, certains auteurs placent la mémoire épisodique et la mémoire sémantique dans la grande catégorie de la mémoire déclarative et les séparent ensuite en « faits » (épisodique) et en « concepts » (sémantique) (Cohen & Squire, 1980; Squire, 1994). Donc, une atteinte à l'une de ces composantes n'aurait pas nécessairement d'influence sur l'autre. Finalement, l'hypothèse que la mémoire épisodique soit touchée dans la vsAPP n'est pas véritablement supportée. En effet, la majorité des études confirment la préservation relative de ce type de mémoire chez les

patients atteints de vsAPP (Chan et al., 2001; Galton et al., 2001; Hornberger & Piguet, 2012; Nestor et al., 2006; Pleizier et al., 2012).

Pour d'autres auteurs, le paradoxe lié à l'atrophie hippocampique dans la vsAPP est explicable par le fait que les atteintes de la mémoire épisodique dans la MA ne dépendraient pas seulement de l'intégrité du lobe temporal médian (Hornberger & Piguet, 2012; Nestor et al., 2006; Pleizier et al., 2012). Parmi eux, certains ont proposé qu'au-delà de l'hippocampe, l'altération de la mémoire épisodique dans la MA serait due à l'atteinte d'un vaste réseau regroupant des régions du cerveau qui seraient épargnées dans la vsAPP (Hornberger & Piguet, 2012; Nestor et al., 2006). Plus spécifiquement, selon Hornberger et Piguet (2012), la dégradation de la mémoire épisodique dans la MA serait non seulement causée par l'hippocampe, mais aussi par d'autres structures des lobes temporaux antérieurs, soit les corps mamillaires, le thalamus dorso-médian et le gyrus cingulaire postérieur. De ce fait, l'atteinte ne se limiterait pas à l'hippocampe, mais plutôt à un ensemble de régions corticales et sous-corticales.

Une autre raison invoquée afin d'expliquer ce paradoxe est que cette atrophie serait présente de façon symétrique (touchant donc les deux hippocampes) dans la MA, alors qu'un seul hippocampe serait touché chez les patients atteints de vsAPP (Chan et al., 2001; Galton et al., 2001), ce qui pourrait entraîner chez ces patients un phénomène de compensation et ainsi une préservation de la mémoire épisodique (Nestor et al., 2006). Les hypothèses ci-haut ont toutefois été partiellement confirmées et ne peuvent pas à elles seules expliquer entièrement le phénomène observé.

L'hippocampe comme point d'intersection entre les réseaux de mémoire épisodique et sémantique

Une hypothèse récente met en lumière l'importance de l'axe antéro-postérieur dans la spécialisation hippocampique. En effet, des régions différentes de l'hippocampe seraient impliquées dans les réseaux neuronaux qui supportent la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. Plus spécifiquement, par le biais d'une technique d'analyse de connectivité basée sur le métabolisme de sujets en santé (La Joie et al., 2014), un groupe de chercheurs a montré que la partie antérieure de l'hippocampe est connectée aux régions soutenant la mémoire sémantique, dont le cortex préfrontal ventromédian, le lobe temporal antérieur et la jonction temporo-pariétale. Quant à elle, la partie postérieure est plutôt associée aux régions soutenant la mémoire épisodique, comme le précuneus, le cortex cingulaire postérieur et le cortex pariétal latéral. Ils ont également montré que la MA affecte le métabolisme au niveau du précuneus, du cortex cingulaire postérieur bilatéral et du gyrus angulaire. En ce qui a trait au métabolisme dans la vsAPP, celui-ci serait plutôt réduit au niveau du cortex temporal antérieur bilatéral, de la partie antérieure du genou du corps calleux (Aire de Brodmann 25), puis finalement du cortex cingulaire antérieur droit. Toutes ces régions sont connectées à l'hippocampe, ce qui converge avec l'idée que les réseaux de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique semblent englober des régions vastes qui incluent toutes deux l'hippocampe. De plus, on retrouve une forte similarité entre les régions qui sont spécifiquement affectées dans la MA versus dans la vsAPP et les régions qui sont spécifiquement connectées avec la région postérieure vs antérieure de l'hippocampe. En effet, le lobe temporal antérieur est particulièrement connecté à l'hippocampe antérieur tandis que les régions postérieures médianes comme le cortex cingulaire postérieur, le thalamus et le précuneus sont plutôt reliées à l'hippocampe postérieur (Kahn & Shohamy, 2013; La Joie et

al., 2014; Poppenk et al., 2013). Cette altération différentielle des deux réseaux hippocampiques pourrait expliquer la préservation de la mémoire épisodique dans la vsAPP. Par contre, cette hypothèse n'a jamais été testée sur un groupe de patients.

Selon ce modèle, deux hypothèses peuvent, entre autres, être émises. Premièrement, il est plausible que l'atrophie de l'hippocampe dans la vsAPP soit limitée à sa portion antérieure tandis que dans la MA, la portion postérieure soit plus vulnérable à la maladie. Deuxièmement, il est possible que les patients atteints de vsAPP présentent une connectivité diminuée entre l'hippocampe antérieur et les régions du réseau sémantique, ainsi qu'une connectivité fonctionnelle comparable à celle des contrôles entre l'hippocampe postérieur et les régions du réseau épisodique.

Conjecture 1 : Atrophie hippocampique antérieure dans la vsAPP et postérieure dans la MA

Certaines études antérieures basées sur la VBM ont suggéré une dissociation entre l'atrophie hippocampique antérieure et postérieure dans la vsAPP (Duval et al., 2012), mais ce résultat n'a pas été systématiquement reproduit à travers la littérature (Mummery et al., 2000; Pleizier et al., 2012; Schroeter & Neumann, 2011). De plus, des études utilisant d'autres approches volumétriques ont également montré une incongruence dans les résultats trouvés. Alors que certaines études ont rapporté une atrophie de l'hippocampe antérieur plus sévère ou une asymétrie antérieure-postérieure plus sévère dans la vsAPP que la MA (Chan et al., 2001; Galton et al., 2001; La Joie et al., 2013), ces résultats n'ont pas été reproduits dans d'autres études (Barnes et al., 2006; Davies et al., 2004; Nestor et al., 2006). Il est important de noter que parmi toutes les études qui se sont intéressées à évaluer les corrélats anatomiques de ces deux pathologies, elles disposent souvent d'un nombre restreint de sujets, surtout pour celles

étudiant les patients avec vsAPP (10-20 patients), l'affection étant assez rare et aussi à cause des coûts élevés des techniques employées. Ces raisons pourraient expliquer les résultats incohérents trouvés dans les patrons d'atrophie de l'hippocampe dans la MA et la vsAPP. Aussi, les échantillons de petite taille entraînent une puissance statistique insuffisante et cela explique probablement pourquoi les résultats sont inconsistants à travers les études. Les méta-analyses peuvent résoudre en partie ce problème. En effet, cette technique, qui consiste à effectuer systématiquement une revue de la littérature et à comparer les données de chaque étude, permet d'augmenter la puissance statistique de celles-ci (Cohn & Becker, 2003). Ainsi, en améliorant la puissance statistique des études individuelles, cette technique a la capacité de pouvoir mettre en évidence des différences significatives que les études citées, prises isolément, ne pourraient peut-être pas rendre compte. À ce jour, aucune méta-analyse n'a directement comparé l'atrophie hippocampique dans la MA et la vsAPP.

Conjecture 2 : Connectivité réduite entre l'hippocampe antérieur et le réseau sémantique et préservation de la connectivité entre l'hippocampe postérieur et le réseau épisodique dans la vsAPP

De plus, malgré qu'aucune étude ne se soit intéressée spécifiquement aux connections différentielles entre l'hippocampe antérieur et postérieur dans l'une ou l'autre des deux maladies, certaines études ont observé une réduction de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et le reste du cerveau chez des patients avec MA, incluant une diminution de connectivité avec les lobes frontaux (Allen et al., 2007). Aussi, une diminution particulière de la connectivité fonctionnelle serait observée, chez des patients avec MA, entre l'hippocampe et les régions corticales suivantes : le cortex temporal médian, cortex orbitofrontal, cortex postcentral, cortex supramarginal, et l'opercule rolandique (Park et al., 2017). Chez les

patients atteints de vsAPP, les performances à des tâches cognitives sémantiques seraient corrélées avec la force de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieur gauche et les régions suivantes : le pôle temporal gauche, l'insula ainsi que le gyrus temporal médian gauche (Chen et al., 2017). Or, aucune étude ne s'est intéressée aux patrons différentiels de connectivité fonctionnelle dans l'hippocampe antérieur et postérieur chez des sujets atteints de vsAPP. Cette technique est considérée comme un biomarqueur prometteur pour soutenir le diagnostic des syndromes neurodégénératifs (Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009). Selon la littérature actuelle, il serait plausible que la partie antérieure de l'hippocampe uniquement soit déconnectée des autres régions soutenant la mémoire sémantique chez les patients atteints de vsAPP.

Objectifs et hypothèses de recherche

Première étude

Objectif : Identifier le patron d'atrophie associé à la vsAPP et la MA ainsi que les différences à ce niveau basées sur une méta-analyse des études anatomiques antérieures ayant utilisé une technique de morphométrie par voxels.

Hypothèses : Nous nous attendons à observer un patron différent d'atrophie hippocampique dans la vsAPP et la MA. En effet, nous nous attendons à observer, à travers les études, une atrophie de l'hippocampe antérieur unique et plus marquée dans la vsAPP que dans la MA (La Joie et al., 2014). Nous devrions également observer une atrophie au niveau de l'hippocampe postérieur dans la MA. Il est également attendu d'observer une atrophie au niveau du cortex temporal antérieur latéral dans la vsAPP et du gyrus parahippocampique, de l'amygdale, du cortex temporo-pariétal, du cortex cingulaire postérieur, du précuneus, du cortex cingulaire et

des cortex frontaux associatifs dans la MA, considérant les régions anatomiques distinctes qui sont atteintes dans les deux maladies.

Deuxième étude

Objectif : Investiguer l'effet de la vsAPP sur les patrons de connectivité fonctionnelle de l'hippocampe antérieur versus postérieur à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au repos.

Hypothèses : Nous nous attendons à observer deux patrons différents de connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieur versus postérieur et le reste du cerveau chez les contrôles, ainsi qu'une réduction de la connectivité entre l'hippocampe antérieur et les autres régions impliquées dans le réseau sémantique chez le groupe atteint de vsAPP. Chez les contrôles, il est attendu d'observer un patron de connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieure et le lobe temporal antérieur et latéral, ainsi que le cortex préfrontal ventromédian. En ce qui a trait à l'hippocampe postérieur, il est attendu que celui-ci montre un patron de connectivité fonctionnelle avec le cortex cingulaire antérieur et postérieur, le cuneus et précuneus, ainsi que le thalamus. Chez les patients atteints de vsAPP, nous nous attendons à observer une diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieure et les lobes temporaux antérieurs, considérant leur rôle dans la mémoire sémantique (Simmons & Martin, 2009). En ce qui concerne l'hippocampe postérieur chez le groupe atteint de vsAPP, nous nous attendons à retrouver le même patron de connectivité que chez les contrôles.

Méthodologie et résultats

Article 1

Atrophy in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia: An ALE Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies

Publié dans la revue Journal of Alzheimer's Disease (JAD), 2016

Atrophy in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia: An ALE Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies

Running Head: Brain Atrophy in AD and SD

Marianne Chapleau, B.Sc.^{1,2}, Joséphine Aldebert, B.Sc.¹, Maxime
Montembeault, B.Sc.^{1,2}, Simona M. Brambati, Ph.D.^{1,2}

¹ Département de Psychologie, Université de Montréal, Québec, Canada

² Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal,
Québec, Canada

Number of text pages: **10**

Number of figures: **2**

Number of tables: **6**

Corresponding author:

Simona Maria Brambati

Centre de Recherche de l'IUGM, 4565, Chemin Queen Mary, Montréal QC H3W 1W5,
Canada; Tel.: (514) 340-3540, ext. 4147;

Fax: (514) 340-3548

simona.maria.brambati@umontreal.ca

Grant sponsor: Alzheimer's Society of Canada Grant number: 1420

Keywords: meta-analysis, voxel-based morphometry, episodic memory, semantic memory,
Alzheimer's disease, semantic dementia, gray matter

Abstract

Background/Objectives. Alzheimer's disease (AD) and semantic dementia (SD) have distinct episodic memory profiles despite the hippocampal atrophy that characterizes both diseases. The aim of this study was to delineate the pattern of gray matter (GM) atrophy associated with AD and SD as well as any differences in these patterns by pooling together the results of previous voxel-based morphometry (VBM) studies.

Methods/Overview. We conducted a meta-analysis of VBM studies that investigated GM atrophy in AD patients vs. controls (CTRLs) and in SD patients vs. CTRLs using the activation likelihood estimation (ALE) approach. Our systematic review allowed us to identify 63 VBM studies.

Results. The results confirmed that in addition to the classical cortical pattern of atrophy involving posterior medial and lateral regions in AD and the anterior lateral temporal lobes in SD, both AD and SD patients are characterized by bilateral atrophy of the hippocampus. Furthermore, in SD, the hippocampal atrophy was limited to the anterior portion of the hippocampus, while in AD, both the anterior and posterior parts of the hippocampus exhibited atrophy. When we compared the foci identified in the studies that compared AD patients vs. CTRLs with those identified in the studies that compared SD patients vs. CTRLs, we observed that the atrophy in the posterior hippocampus and precuneus was more severe in AD.

Conclusion. These results support theories that propose that the deficits observed in AD result from damage to the episodic memory network, which involves the posterior hippocampus and posterior medial brain regions. However, sparing of the posterior

hippocampus in SD could explain the absence of episodic memory deficits in this population.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by cognitive decline that begins with episodic memory impairment and progressively disrupts patients' cognitive capacities. Several structural neuroimaging studies have been conducted to characterize brain atrophy in AD patients in vivo. The majority of these studies have used voxel-based morphometry (VBM), a whole-brain volumetric technique based on high-definition magnetic resonance (MR) images. In this approach, differences in brain tissue volume between patient populations and normal controls (CTRLs) are assessed on a voxel-by-voxel basis after the brain images are normalized to a standard space (Ashburner & Friston, 2000). VBM studies have consistently demonstrated a pattern of gray matter (GM) atrophy in early AD; this pattern primarily involves the medial temporal lobe (including the hippocampus, the parahippocampal gyrus, and the entorhinal cortex), the inferior temporal lobes, the posterior cingulate, parietal regions, and the thalami (Brambati, Belleville, et al., 2009; Whitwell et al., 2011; Whitwell et al., 2007).

Over the last couple of decades, hippocampal atrophy has received considerable attention as a possible early anatomical hallmark of AD. The crucial role of hippocampal atrophy in current AD research is highlighted by the fact that evidence of such atrophy obtained via structural magnetic resonance imaging (MRI) is a key supportive marker of AD according to recently revised diagnostic criteria (Dubois et al., 2007; G. M. McKhann, 2011) and is one of the main outcomes in tests of disease-modifying therapies. Atrophy in this region has been reported in AD using not only voxel-based whole-brain imaging methods but also hippocampal volumetry approaches. With hippocampal volumetry approaches, the study of brain tissue volume is limited to the hippocampus and its components, which are manually or automatically traced on MR brain images, and is not extended to the rest of the brain.

Evidence based on both whole-brain and hippocampal volumetric studies converge, indicating that compared to age-matched CTRLs, individuals with AD present a 10-30% loss of hippocampal volume. Furthermore, the severity of hippocampal atrophy correlates with episodic memory deficits (Deweert et al., 1995; Kohler et al., 1998).

The specificity of hippocampal atrophy and its relationship to the development of episodic memory deficits in AD has been recently questioned due to evidence in patients with semantic dementia (SD). SD, which is also referred to as a semantic variant of primary progressive aphasia (svPPA), is a neurodegenerative disease characterized by progressive deterioration of semantic memory and atrophy in the anterior temporal lobes. (M L Gorno-Tempini et al., 2004; M. L. Gorno-Tempini et al., 2011; J. R. Hodges & Patterson, 2007; J R Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992a; Neary et al., 1998). The presence of episodic memory deficits in the early phases of the disease is considered an exclusion criterion for a diagnosis of SD (M. L. Gorno-Tempini et al., 2011; Neary et al., 1998). However, early hippocampal atrophy has been consistently reported in anatomical studies comparing SD patients to cognitively unimpaired age-matched individuals (Chan et al., 2001b; Davies et al., 2004; Duval et al., 2012; Galton et al., 2001; M L Gorno-Tempini et al., 2004; Hornberger & Piguet, 2012; Nestor et al., 2006; Pleizier et al., 2012; Schroeter & Neumann, 2011).

The absence of major episodic memory symptoms in SD, despite significant atrophy of the hippocampus, has been described as a paradox for which several anatomical hypotheses have been proposed (for a more cognitive perspective, see (Adlam et al., 2009; Soderlund et al., 2008; Thompson et al., 2003)).

According to some authors, this paradox could be related to the laterality of the hippocampal atrophy in AD and SD. More specifically, the hippocampal atrophy is symmetrical (i.e., affecting the hippocampus bilaterally) in AD, while it is asymmetrical (i.e.,

limited to one hemisphere, usually the left one) in SD (Galton et al., 2001). The atrophic asymmetry in SD could thus be indicative of the presence of compensatory mechanisms that could contribute to the preservation of episodic memory (Nestor et al., 2006).

According to other authors, the paradox could be explained by the differential roles of the anterior and posterior regions of the hippocampus in the neural networks that support episodic and semantic memory (La Joie et al., 2013). In fact, neuroimaging data in healthy participants have shown that the anterior part of the hippocampus is functionally and anatomically connected to the anterior temporal lobes and is part of the brain network that underlies the semantic memory system (La Joie et al., 2013). On the other hand, the posterior part of the hippocampus is functionally and anatomically connected to the posterior cingulate, parietal regions and the thalamus and is part of the brain network that supports the episodic memory system (Kahn & Shohamy, 2013; La Joie et al., 2014; Poppenk, Evensmoen, Moscovitch, & Nadel, 2013). Consequently, AD patients should present more posterior hippocampal atrophy, which would explain the presence of episodic memory deficits. On the other hand, hippocampal atrophy in SD patients should be limited to anterior hippocampal regions, which would justify the presence of semantic deficits and the absence of episodic memory deficits.

Other authors seem to diminish the role of the hippocampus within the episodic memory system by taking a ‘network’ perspective. In fact, growing evidence suggests that cognitive symptoms in neurodegenerative diseases derive from brain network dysfunction rather than isolated regional atrophy (Montembeault et al., 2012; Palop, Chin, & Mucke, 2006). In this framework, the paradox could be explained by the fact that the episodic memory impairment that is observed in AD does not solely depend on the integrity of the hippocampus but rather depends on the integrity of a more extended brain network, including the

parahippocampal gyrus, the entorhinal cortex, the dorsomedial thalamus, and the posterior cingulate gyrus (Hornberger & Piguet, 2012; Nestor et al., 2006; Pleizier et al., 2012). These regions are usually atrophied in early AD patients but not in SD patients (Hornberger & Piguet, 2012).

Each of these hypotheses has been only partially supported by structural neuroimaging studies using hippocampal volumetric and voxel-based whole-brain approaches, and conclusive evidence has yet to be reported. In addition, few studies have directly compared the pattern of atrophy in AD and SD. Indeed, most studies have compared each patient population to cognitively unimpaired age-matched CTRLs to delineate the pattern of atrophy associated with each disease. Notably, the vast majority of these studies have relied on a relatively small sample of patients (approximately 10-20). Findings based on small samples are often difficult to reproduce across studies, and the results are hard to interpret in isolation. To better elucidate this paradox, researchers would benefit from pooling evidence from different studies, both to overcome the problem of the small sample size of individual studies and to be able to generalize the results.

The goal of the present study was to test the different anatomical hypotheses that have been proposed to account for the paradox of the presence of hippocampal atrophy in SD despite the absence of major episodic memory deficits, as reported above. To achieve this aim, we conducted a meta-analysis by pooling together studies that have investigated the pattern of atrophy in AD and SD using VBM. Although the hippocampus is certainly one of the main focuses of our study, we were interested in delineating the pattern of atrophy at the whole-brain level. For this reason, we included studies that used VBM, the most widely used voxel-based whole-brain volumetric approach, in our meta-analysis. Volumetric studies limited to the hippocampus were not included but are presented and discussed in the

discussion section. Furthermore, because of the very limited number of studies that have directly compared AD and SD, only studies that compared each patient population to CTRLs were considered for the present meta-analysis. The meta-analysis was based on a coordinate-based activation likelihood estimation (ALE) approach, which is considered the most sophisticated and validated meta-analysis technique for neuroimaging studies (Laird et al., 2009).

Materials and Methods

Search strategy

The review process was based on the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) statement (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & Prisma Group, 2009). The PubMed database was used to perform a systematic online search. The keywords "semantic dementia voxel-based morphometry"; "semantic variant primary progressive aphasia voxel-based morphometry"; "fluent variant primary progressive aphasia voxel-based morphometry"; "frontotemporal lobar degeneration voxel-based morphometry"; and "temporal variant frontotemporal dementia voxel-based morphometry" were used to identify studies of SD, and "Alzheimer's disease voxel-based morphometry" was used to identify studies related to AD (Figure 1). The search was limited to publications in English. Two independent evaluators selected the studies to be included using steps that allow greater objectivity (the first evaluator completed this process in July 2014, while the second evaluator completed it in January 2015). The first evaluator verified the eligibility of the studies based primarily on the article titles and abstracts, followed by the full text. To ensure that no papers were erroneously rejected based on the content of the abstract or title, the second evaluator applied the exclusion criteria based on full-text articles only. The final consensus for the

selection of studies was established by a third person who assessed the relevance of the articles that had not been selected by either evaluator.

Inclusion criteria

The studies identified through the systematic online search were reviewed if they met the following inclusion criteria: 1) GM locations reported in Talairach/Tournoux or Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates; 2) use of VBM, as it is one of the most prevalent techniques used to evaluate the cerebral GM volume (Wang et al., 2015); 3) use of whole-brain analyses (studies based on regions of interest were rejected); 4) cross-sectional studies; 5) employment of comparisons between patients with the amnesic variant of AD and healthy subjects or employment of comparisons between SD patients and healthy subjects.

Studies directly comparing both groups were not included in the study but were reviewed (see Table 6). However, not all of these studies were based on VBM methods.

Exclusion criteria

The following types of studies were excluded: 1) studies that were published before the 2000s, as the VBM technique has drastically improved since then (Good et al., 2001); 2) correlational studies; 3) case studies; 4) longitudinal studies; 5) studies comparing patients with the language or visual variant of AD and CTRLs, 6) studies comparing patients with the right variant of SD and CTRLs. Studies from the same group of authors were rejected if the sample included the same patients.

Insert Figure 1 about here

Activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis

We used a quantitative, random-effects meta-analytic method known as ALE, which we implemented using the software program GingerALE 2.3.5 (San Antonio, TX: UT Health Science Center Research Imaging Institute) (Eickhoff et al., 2009; Laird et al., 2005; P E Turkeltaub, Eden, Jones, & Zeffiro, 2002).

The objective of this ALE meta-analysis of VBM studies was to systematically analyze the coordinates reported in each selected study to obtain the precise locations of significant changes in the whole-brain GM volume of AD and SD patients. To achieve this, the coordinates of the brain atrophy reported in the studies were saved in a file (Notepad format) and entered into the GingerAle software (<https://brainmap.org/ale/>). The statistical analysis allowed us to determine areas where the overlap between the peak coordinates of atrophied regions reported across studies was more significant than expected if the results of the studies were taken separately. To reflect the spatial uncertainty of the different foci, ALE treats each VBM focus as a Gaussian probability distribution. The width of the distribution was determined by the number of subjects in the study. First, the distributions were compared within the experimental contrasts. Then, across-group contrasts were used to create a whole-brain ALE map that assigned each voxel a different ALE value that represented the likelihood of GM atrophy in that voxel (Eickhoff, Bzdok, Laird, Kurth, & Fox, 2012; Eickhoff et al., 2009; P. E. Turkeltaub et al., 2012).

Statistical P-maps were obtained using the following analysis: 1) *Single dataset analysis based on AD vs. CTRLs foci*: this analysis was based on the foci (i.e., result coordinates) extracted from the articles that compared AD patients vs. CTRLs; 2) *Single dataset analysis based on SD vs. CTRLs foci*: this analysis was based on the foci (i.e., result coordinates) extracted from the articles that compared SD patients vs. CTRLs; 3) *Contrast*

analysis: (AD vs. CTRLs) foci vs. (SD vs. CTRLs) foci: this analysis compared and contrasted the foci extracted from the articles that compared AD patients vs. CTRLs and those extracted from the studies that compared SD vs. CTRLs; and 4) *Contrast analysis: (AD vs. CTRLs) foci vs. (SD vs. CTRLs) foci*: this analysis compared and contrasted the foci extracted from the articles that compared SD patients vs. CTRLs and those extracted from those that compared AD patients vs. CTRLs. A cluster-level corrected value of $p < 0.05$ was used for the single dataset analyses (#1 and 2). A more permissive threshold of $p < 0.001$, uncorrected was used for the contrast analyses (#3 and 4). Additionally, there were no limits in terms of cluster size because the hippocampus is relatively small.

The results were visualized using Mango software (<http://www.nitrc.org/projects/mango>), and the anatomical locations of the resulting coordinates were then determined using an anatomical atlas (Rorden & Brett, 2000).

Results

A total of 63 studies were included in the meta-analysis, including 13 on SD and 50 on AD. A total of 3166 SD, AD and CTRL subjects were included (513 for SD vs. CTRL studies, 2653 for AD vs. CTRL studies). The characteristics of the studies included in the meta-analysis are detailed in Table 1.

Insert Table 1 about here

Analysis #1: Single dataset analysis based on AD vs. CTRLs foci

The clusters of significant atrophy in AD are reported in Table 2. The largest area of consistent GM atrophy in AD was centered in the anterior portion of the right hippocampus and included the right posterior hippocampus and the right superior temporal pole. The second cluster was centered in the anterior portion of the left hippocampus and included the left posterior hippocampus, the left anterior fusiform gyrus, and the left middle hippocampus. Other clusters included the bilateral middle and inferior temporal lobe, the middle occipital gyrus, the angular gyrus, the insula, the left inferior parietal lobe, the precuneus, the thalamus, the inferior frontal gyrus, the right posterior cingulum, the fusiform gyrus, and the straight rectus (Figure 2).

Analysis #2: Single dataset analysis based on SD vs. CTRLs foci

The clusters of significant atrophy in SD are reported in Table 3. The largest area of consistent GM atrophy in SD was centered in the anterior portion of the left hippocampus and included the left anterior fusiform gyrus and the left middle fusiform gyrus. The second cluster was centered in the anterior portion of the right hippocampus and included the right anterior temporal lobe. Other clusters included the left anterior fusiform gyrus; the right middle and superior temporal pole; the left inferior, middle and superior temporal lobe; the left superior temporal pole; the right anterior fusiform gyrus; and the right insula (Figure 2).

Insert Figure 2, Tables 2 and 3 about here

Analysis #3: Contrast analysis: (AD vs. CTRLs) foci vs. (SD vs. CTRLs) foci

The clusters that showed a more severe pattern of atrophy in the comparison (AD vs. CTRLs) foci vs. (SD vs. CTRLs) foci are reported in Table 4. The ALE analysis revealed two significant clusters. The first cluster was centered in the posterior portion of the right hippocampus, while the second was centered in the left posterior precuneus (Figure 3).

Analysis #4: Contrast analysis: (SD vs. CTRLs) foci vs. (AD vs. CTRLs) foci

The clusters that showed more severe atrophy in the comparison (SD vs. CTRLs) foci vs. (AD vs. CTRLs) foci are reported in Table 5. Comparing the patterns of atrophy in SD and AD revealed more significant atrophy in the lateral portion of the anterior temporal lobe in SD. More specifically, significant clusters were centered in the right and left superior temporal pole, the left middle and inferior temporal lobe, the right inferior and superior temporal lobe, and the right middle temporal pole (Figure 3).

Insert Figure 3, Tables 4 and 5 about here

Discussion

In the present study, we performed a meta-analysis of VBM studies that evaluated the pattern of GM atrophy in patients with AD by comparing AD patients vs. CTRLs and in patients with SD by comparing SD patients vs. CTRLs. The meta-analysis was conducted using the ALE approach, which is considered the most sophisticated and validated meta-

analysis technique based on the coordinates obtained in VBM studies (Laird et al., 2009). By pooling the data from studies that investigated the pattern of atrophy in AD patients compared to CTRLs, we observed that AD is characterized by a pattern of atrophy that mainly involves the bilateral medial temporal lobe. Other regions of atrophy were observed bilaterally, including in the middle and inferior temporal lobe, the angular gyrus, the insula, the left inferior parietal lobe, the precuneus, the thalamus, the inferior frontal gyrus, the right posterior cingulum, and the fusiform gyrus. Analyzing the foci identified in studies that compared SD patients and CTRLs revealed a pattern of atrophy that mainly involved the anterior lateral temporal lobe and the anterior hippocampus bilaterally.

While the cortical results seem to confirm the pattern that has been observed in previous structural imaging studies, the hippocampal results that were obtained by pooling together all the published VBM studies seem to provide important new information. In fact, the results revealed that not only AD patients but also SD patients exhibit bilateral hippocampal atrophy. More importantly, the results showed that in the SD patients, the atrophy was mainly limited to the anterior portion of the hippocampus, whereas in the AD patients, a more global atrophy involving both the anterior and posterior portions of the hippocampus was observed. Direct comparisons of the foci identified in the studies that compared AD patients and CTRLs vs. those that compared SD patients and CTRLs indicated that the posterior hippocampus, both left and right, was more atrophic in AD than in SD. Outside the hippocampal regions, AD atrophy is to be more severe in the left posterior precuneus. On the other hand, direct comparisons of the foci identified in the studies that compared SD patients and CTRLs vs. those that compared AD patients and CTRLs indicated no difference at the level of the hippocampus but more severe atrophy in the lateral anterior

temporal lobe bilaterally in SD. No laterality effect on hippocampal atrophy in AD and SD was observed.

Our results seem to provide critical evidence that both AD and SD are characterized by bilateral hippocampal atrophy. However, the hippocampal atrophy is limited to the anterior portion in SD, whereas it is more global (anterior and posterior atrophy) in AD. Consistently, we found more severe posterior hippocampal atrophy in AD when we compared the pattern of atrophy in the two clinical populations.

Although some evidence based on previous isolated VBM studies has suggested a dissociation between anterior and posterior hippocampal atrophy (Duval et al., 2012), this result has not been consistently replicated across studies (Mummery et al., 2000; Pleizier et al., 2012; Schroeter & Neumann, 2011). Inconsistent results were also obtained by studies using volumetric hippocampal approaches in these two patient populations. While some studies report more severe anterior hippocampal atrophy or more severe anterior-posterior asymmetry in SD compared to AD (Chan et al., 2001b; Galton et al., 2001; La Joie et al., 2013), these results have not been replicated in other studies (Barnes et al., 2006; Davies et al., 2004; Lehmann et al., 2010; Nestor et al., 2006). The results of all volumetric hippocampal studies that compared AD and SD are reported in Table 6.

However, the lack of clear evidence that the posterior hippocampus is more atrophic in AD is even more surprising. In fact, the hypothesis that differential damage of the anterior and posterior hippocampi may be associated with cognitive differences between SD and AD is based on the observation that the anterior and posterior portions of the hippocampus are involved in different memory systems. This hypothesis, which was initially proposed by Ranaganath & Richey (2012), has been supported by a series of independent studies. For instance, converging evidence from resting-state fMRI studies of healthy subjects (Kahn,

Andrews-Hanna, Vincent, Snyder, & Buckner, 2008; La Joie et al., 2014) has demonstrated that the anterior portion of the hippocampus is involved in the semantic memory system. Such studies have also implicated the anterior lateral temporal lobes in this system. In contrast, the episodic memory system appears to involve posterior medial brain regions and the thalami. Based on this evidence, SD patients should show an absence of or less severe atrophy of the posterior portion of the hippocampus, which would explain the preservation of episodic memory functions during the early stages of the disease. However, previous studies have failed to report this difference, probably because many of the structural imaging studies, especially those involving SD patients, were underpowered, with the sample size typically ranging between 10 and 20 patients (see Table 1). Our study, by pooling together different studies, has demonstrated that the hippocampal atrophy in SD is limited to the anterior portion of the hippocampus and that the pattern of atrophy found in AD is characterized by more severe posterior hippocampal atrophy than that found in SD. In our study, increased anterior hippocampal atrophy was not observed in SD compared to AD. This result is not surprising from a cognitive perspective, as it is increasingly accepted that semantic deficits can be present in AD patients even in the very early stages of the disease (Brambati et al., 2006; Chertkow & Bub, 1990; Grossman et al., 1996; Grossman et al., 1998; Joubert et al., 2010; G. M. McKhann et al., 2011). Some authors have even suggested that subtle semantic memory deficits can be observed up to several years prior to disease onset (Wilson, Leurgans, Boyle, & Bennett, 2011).

Although the present results are consistent with the anterior-posterior dissociation hypothesis, they are also compatible with the hypothesis that the episodic memory deficits observed in AD are not determined by hippocampal atrophy alone but also by the atrophy of many brain regions that are spared in SD (Nestor et al., 2006). More specifically, according to

Nestor and colleagues (Nestor et al., 2006), the loss of episodic memory in AD may not be caused only by the degeneration of the hippocampus but also by degeneration of the mammillary bodies, the dorsomedial thalamus and the posterior cingulate gyrus. In a previous study, they noted atrophy of the precuneus cortices as well (Nestor, Fryer, Ikeda, & Hodges, 2003). Consistently, in our meta-analysis, we observed that the AD patients presented a pattern of atrophy that included, among other regions, the thalamus bilaterally and the precuneus. These regions were not atrophied in the SD patients. Additionally, comparisons of the foci identified in the studies that compared AD patients and CTRLs and those that compared SD patients and CTRLs revealed more severe atrophy in the left precuneus in AD.

Not surprisingly, and in line with the single studies included in the meta-analysis, the SD patients presented more severe atrophy in the lateral anterior temporal cortex. This region plays a key role in the semantic memory system (Patterson, Nestor, & Rogers, 2007), consistent with the fact that semantic deficits are the most prominent clinical symptoms of the disease.

Conclusions

Altogether, our findings seem to be consistent with the hypothesis that neurodegenerative diseases are disconnection syndromes and that the cognitive symptoms may emerge from variation or dysfunction in specific large-scale brain networks rather than from neural loss in focal brain regions (Palop et al., 2006). Our findings are also consistent with the idea that the semantic and episodic memory networks could differentially involve the anterior and posterior portion of the hippocampus.

According to the revised criteria for the diagnosis of AD, hippocampal atrophy, as assessed via structural MRI, is a key supportive markers of the disease (Dubois et al., 2007;

Dubois et al., 2014; G. M. McKhann et al., 2011). Better understanding of the specificity of this atrophy and its relationship to different cognitive functions represents a crucial issue in this field. Our study suggests that the posterior portion of the hippocampus could be a key region of atrophy in AD that is associated with the episodic memory deficits present in this population. Nonetheless, better understanding of the roles of the networks associated with different portions of the hippocampus could be indispensable for the monitoring of disease symptoms and for tracking the effects of potential therapies.

Acknowledgements

Simona Maria Brambati is supported by a Chercheur boursier award obtained from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ). This study was supported by the Alzheimer's Society of Canada.

References

- Adlam, A. L., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2009). "I remember it as if it were yesterday": memory for recent events in patients with semantic dementia. *Neuropsychologia*, *47*(5), 1344-1351. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.029
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, *11*(6 Pt 1), 805-821.
- Barnes, L. L., Wilson, R. S., Li, Y., Gilley, D. W., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2006). Change in cognitive function in Alzheimer's disease in African-American and white persons. *Neuroepidemiology*, *26*(1), 16-22. doi:10.1159/000089231
- Brambati, S. M., Belleville, S., Kergoat, M. J., Chayer, C., Gauthier, S., & Joubert, S. (2009). Single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment: Two sides of the same coin? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(6), 541-549. doi:10.1159/000255240
- Brambati, S. M., Myers, D., Wilson, A., Rankin, K. P., Allison, S. C., Rosen, H. J., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2006). The anatomy of category-specific object naming in neurodegenerative diseases. *J Cogn Neurosci*, *18*(10), 1644-1653. doi:10.1162/jocn.2006.18.10.1644
- Chan, D., Fox, N. C., Scahill, R. I., Crum, W. R., Whitwell, J. L., Leschziner, G., . . . Rossor, M. N. (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *49*(4), 433-442.
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. *Brain*, *113*, 397-417.

- Davies, R. R., Graham, K. S., Xuereb, J. H., Williams, G. B., & Hodges, J. R. (2004). The human perirhinal cortex and semantic memory. *Eur J Neurosci*, *20*(9), 2441-2446. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03710.x
- Deweer, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., . . . Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *58*(5), 590-597.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, *6*(8), 734-746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., . . . Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, *13*(6), 614-629. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0
- Duval, C., Bejanin, A., Piolino, P., Laisney, M., de La Sayette, V., Belliard, S., . . . Desgranges, B. (2012). Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain*, *135*(Pt 1), 228-241. doi:10.1093/brain/awr309
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*, *59*(3), 2349-2361. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.017
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Grefkes, C., Wang, L. E., Zilles, K., & Fox, P. T. (2009). Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp*, *30*(9), 2907-2926. doi:10.1002/hbm.20718

- Galton, C. J., Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M. A., Williams, G., Antoun, N., . . . Hodges, J. R. (2001). Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology*, *57*(2), 216-225.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, *14*(1, Part 1), 21-36.
- Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., . . . Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, *55*(3), 335-346.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., . . . Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006-1014. doi:DOI 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
- Grossman, M., Mickanin, J., Onishi, K., Hughes, E., D'Esposito, M., Ding, X. S., . . . Reivich, M. (1996). Progressive non-fluent aphasia: Language, cognitive and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. *J Cogn Neurosci*, *8*, 135-154.
- Grossman, M., Payer, F., Onishi, K., D'Esposito, M., Morrison, D., Sadek, A., & Alavi, A. (1998). Language comprehension and regional cerebral defects in frontotemporal degeneration and Alzheimer's disease. *Neurology*, *50*(1), 157-163.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*, *6*(11), 1004-1014. doi:10.1016/S1474-4422(07)70266-1
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, F. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, *115*, 1783-1806.
- Hornberger, M., & Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*, *135*(Pt 3), 678-692. doi:10.1093/brain/aws011

- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., . . . Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978-988. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019
- Kahn, I., Andrews-Hanna, J. R., Vincent, J. L., Snyder, A. Z., & Buckner, R. L. (2008). Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, *100*(1), 129-139. doi:10.1152/jn.00077.2008
- Kahn, I., & Shohamy, D. (2013). Intrinsic connectivity between the hippocampus, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in humans. *Hippocampus*, *23*(3), 187-192. doi:10.1002/hipo.22077
- Kohler, S., Black, S. E., Sinden, M., Szekely, C., Kidron, D., Parker, J. L., . . . Bronskill, M. J. (1998). Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *36*(9), 901-914.
- La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pelerin, A., . . . Chetelat, G. (2014). Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. *Neuron*, *81*(6), 1417-1428. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.026
- La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Dœuvre, L., Belliard, S., . . . Chetelat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin*, *3*, 155-162. doi:10.1016/j.nicl.2013.08.007

- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Kurth, F., Fox, P. M., Uecker, A. M., Turner, J. A., . . . Fox, P. T. (2009). ALE meta-analysis workflows via the brainmap database: Progress towards a probabilistic functional brain atlas. *Front Neuroinform*, 3, 23. doi:10.3389/neuro.11.023.2009
- Laird, A. R., Fox, P. M., Price, C. J., Glahn, D. C., Uecker, A. M., Lancaster, J. L., . . . Fox, P. T. (2005). ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 155-164. doi:10.1002/hbm.20136
- Lehmann, M., Douiri, A., Kim, L. G., Modat, M., Chan, D., Ourselin, S., . . . Fox, N. C. (2010). Atrophy patterns in Alzheimer's disease and semantic dementia: a comparison of FreeSurfer and manual volumetric measurements. *Neuroimage*, 49(3), 2264-2274. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.056
- McKhann, G. M. (2011). Changing concepts of Alzheimer disease. *JAMA*, 305(23), 2458-2459. doi:10.1001/jama.2011.810
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 151(4), 264-269, W264.
- Montembeault, M., Joubert, S., Doyon, J., Carrier, J., Gagnon, J. F., Monchi, O., . . . Brambati, S. M. (2012). The impact of aging on gray matter structural covariance networks. *Neuroimage*, 63(2), 754-759. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.052

- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol*, *47*(1), 36-45.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., . . . Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546-1554.
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., & Hodges, J. R. (2006). Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage*, *30*(3), 1010-1020. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.008
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Ikeda, M., & Hodges, J. R. (2003). Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *Eur J Neurosci*, *18*(9), 2663-2667.
- Palop, J. J., Chin, J., & Mucke, L. (2006). A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, *443*(7113), 768-773. doi:10.1038/nature05289
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, *8*(12), 976-987.
- Pleizier, C. M., van der Vlies, A. E., Koedam, E., Koene, T., Barkhof, F., van der Flier, W. M., . . . Pijnenburg, Y. (2012). Episodic memory and the medial temporal lobe: not all it seems. Evidence from the temporal variants of frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *83*(12), 1145-1148. doi:10.1136/jnnp-2012-302437
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci*, *17*(5), 230-240. doi:10.1016/j.tics.2013.03.005

- Rorden, C., & Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, *12*(4), 191-200.
- Schroeter, M. L., & Neumann, J. (2011). Combined imaging markers dissociate Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration - an ALE meta-analysis. *Front Aging Neurosci*, *3*, 10. doi:10.3389/fnagi.2011.00010
- Soderlund, H., Black, S. E., Miller, B. L., Freedman, M., & Levine, B. (2008). Episodic memory and regional atrophy in frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychologia*, *46*(1), 127-136. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.003
- Thompson, S. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, *61*(9), 1196-1203.
- Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: Method and validation. *Neuroimage*, *16*(3, Part 1), 765-780.
- Turkeltaub, P. E., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, M., Wiener, M., & Fox, P. (2012). Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. *Hum Brain Mapp*, *33*(1), 1-13. doi:10.1002/hbm.21186
- Wang, W. Y., Yu, J. T., Liu, Y., Yin, R. H., Wang, H. F., Wang, J., . . . Tan, L. (2015). Voxel-based meta-analysis of grey matter changes in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*, *4*, 6. doi:10.1186/s40035-015-0027-z
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Jr., Przybelski, S. A., Parisi, J. E., Senjem, M. L., Boeve, B. F., . . . Josephs, K. A. (2011). Temporoparietal atrophy: a marker of AD pathology independent of clinical diagnosis. *Neurobiol Aging*, *32*(9), 1531-1541. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.012

- Whitwell, J. L., Petersen, R. C., Negash, S., Weigand, S. D., Kantarci, K., Ivnik, R. J., . . .
Jack, C. R., Jr. (2007). Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild
cognitive impairment. *Arch Neurol*, *64*(8), 1130-1138. doi:10.1001/archneur.64.8.1130
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2011). Cognitive decline in
prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *68*(3), 351-
356. doi:10.1001/archneurol.2011.31

Tables

Table 1. Articles included in the meta-analysis

Publication	Age (SD)	MMSE	Subjects (patients)	Comparison	Disease duration (Y)	Reference	MNI scanner strenght
Brambati et al., 2009	62.1 (6.0)	22.0 (6.9)	38 (13)	SD vs CTR	3.2	MNI	1.5
Gorno Tempini et al., 2004	67.62 (8.2)	23.8 (5.1)	74 (10)	SD vs CTR	4.5 (1.8)	MNI	1.5
Agosta et al., 2012	65 (4)	24.2 (4.0)	32 (7)	SD vs CTR	5.6 (1.5)	MNI	3
Irish et al., 2012	62.1 (5.5)	NM	21 (11)	SD vs CTR	3.3 (2.5)	MNI	3
Irish et al., 2014	63.4 (6.0)	NM	24 (11)	SD vs CTR	5.2 (1.8)	MNI	3
Wilson et al., 2010	66.7 (6.0)	22.0 (6.2)	35 (25)	SD vs CTR	8.9 (3.1)	MNI	1.5 or 4
Libon et al., 2009	67.87 (9.69)	23.07 (5.40)	52 (41)	SD vs CTR	3.5 (3.4)	MNI	3
Ash et al., 2009	66.8 (7.3)	22.5(8.2)	22 (12)	SD vs CTR	5.2 (2.3)	MNI	1.5
Pereira et al., 2009	63.8(7.2)	29.3(0.84)	33 (13)	SD vs CTR	5.0 (2.5)	MNI	1.5
Adlam et al., 2006	62.8 (5.8)	NM	54 (7)	SD vs CTR	NA	MNI	1.5
Desgranges et al., 2007	68.3 (4.7)	22.6(5.9)	48 (10)	SD vs CTR	3.3 (2.5)	MNI	1.5
Boxer et al., 2003	56.2(9.8)	21.7(7.1)	26 (11)	SD vs CTR	NA	MNI	1.5
Wilson et al., 2009	61.4(4.8)	24.2(4.8)	14 (5)	SD vs CTR	5.0 (1.7)	MNI	3
Imabayashi et al., 2013	73.8(20.7)	NM	12 (5)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Canu et al., 2013	75.4(4.6)	19.5(3.9)	51 (35)	AD vs CTR	3.2 (2.0)	MNI	3
Brambati et al., 2009	74.2(4.3)	20.1(3.5)	23 (9)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Mok et al., 2012	69.3(10.1)	NM	45 (22)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Tondelli et al., 2012	79.4(5.0)	27.6(1.1)	48 (8)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Kim et al., 2011	73.0(7.94)	17.5(4.0)	94 (51)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Bozzali et al., 2012	72.8(6.8)	17.8(4.2)	45 (31)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Rami et al., 2012	75.5(5.5)	22.5(3.3)	56 (32)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Gili et al., 2011	71.9(7.9)	19.7(4.5)	21 (11)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Whitwell et al., 2011	67.4(12.7)	18.8(6.1)	34 (14)	AD vs CTR	NA	TALAIRACH	1.5
Loskutova et al., 2009	74.3(6.3)	26.2(3.7)	138 (61)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Rami et al., 2009	76.4(6.8)	22.3(2.9)	61 (34)	AD vs CTR	NA	TALAIRACH	1.5
Shiino et al., 2008	74.2(3.4)	21.3(2.7)	77 (50)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Kanda et al., 2008	65(NM)	17.5(NM)	40 (20)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Rabinovici et al., 2007	64.5(9.7)	19.9 (6.9)	51 (11)	AD vs CTR	6.0 (4.6)	TALAIRACH	1.5
Di Paola et al. , 2007	72.3(6.8)	19.3(4.5)	36 (18)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Hämäläinen et al., 2007	73.1(6.7)	21.7(3.7)	36 (15)	AD vs CTR	NA	TALAIRACH	1.5
Shiino, 2006	71.1(9.7)	18.03(3.91)	168 (40)	AD vs CTR	NA	TALAIRACH	1.5
Brenneis, 2004	73.1(7.6)	17.4(7.9)	20 (10)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Testa, 2004	74.0 (9.0)	21.0 (4.0)	52 (27)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Frisoni , 2002	76.0 (8.0)	21.1 (2.3)	56 (28)	AD vs CTR	NA	TALAIRACH	1.5
Baron, 2001	74.1(6.5)	19.1(3.4)	35 (19)	AD vs CTR	NA	TALAIRACH	3
Ishii, 2005	66.8(7.0)	24.0(2.2)	60 (30)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5

Colloby, 2014	79.0(8.8)	20.8(4.0)	87 (48)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Irish, 2014	65.8(6.8)	NM	37 (18)	AD vs CTR	4.3 (2.5)	MNI	3
Kim, 2013	64.3(6.7)	19.3(2.4)	27 (17)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Feldmann, 2008	68.1(3.4)	18.3(3.2)	26 (16)	AD vs CTR	3.4 (2.1)	TALAIRACH	1.5
Koenig, 2008	74.0(8.4)	21.6(3.3)	15 (6)	AD vs CTR	NA	TALAIRACH	4
Mazère, 2008	80.0(6.8)	23.8(1.6)	16 (8)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Matsunari, 2007	68.6(6.8)	22.0(3.3)	151 (61)	AD vs CTR	2.4 (1.9)	MNI	1.5
Bozzali, 2006	67.9(7.6)	19.8(4.1)	42 (22)	AD vs CTR	2	MNI	1.5
Xie, 2006	71.7(6.7)	21.1(NM)	29 (13)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Hirata, 2005	70.6(8.4)	26.0(1.5)	71 (30)	AD vs CTR	NA	MNI	1.0
Frisch, 2013	60.89(6.94)	NM	32 (19)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Wang, 2012	67.2(5.6)	22.4(3.5)	56 (26)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Dashjamts, 2011	65.3(2.3)	NM	46 (23)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Agosta, 2011	74.6(8.6)	19.5(5.9)	38 (23)	AD vs CTR	2.7(1.6)	MNI	1.5
Dos Santos, 2011	70.3(5.7)	21.4(2.2)	66 (34)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Takahashi, 2010	68.4(3.5)	23.1(4.3)	91 (41)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Guo, 2010	72.1(6.5)	18.5(3.5)	27 (17)	AD vs CTR	NA	MNI	3
Raji, 2009	82.8(5.16)	NM	202 (33)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Brys, 2009	70.3(8.3)	24.9(2.7)	29 (8)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Caroli, 2007	69.0(3.4)	26.8(1.8)	26 (9)	AD vs CTR	2.5 (1.4)	TALAIRACH	NM
Zahn, 2005	66.5(8.9)	23.6(2.8)	20 (10)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Boxer et al., 2003	69.6(8.2)	20.2(7.3)	26(11)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5
Kanda et al., 2008	65.9(NM)	17.5(NM)	50 (20)	AD vs CTR	NA	MNI	1.5

Table 2. Results of Analysis #1: Single dataset analysis based on AD vs CTRL foci

Cluster #	Extrema Value	x	y	z	Label
1	0,0690	24	-8	-16	Right Anterior Hippocampus
	0,0582	30	-34	-4	Right Posterior Hippocampus
	0,0293	26	10	-26	Right Superior Temporal Pole
	0,0252	36	-24	-14	Right Posterior Hippocampus
	0,0190	36	6	-20	Right Superior Temporal Pole
2	0,0900	-24	-8	-16	Left Anterior Hippocampus
	0,0649	-26	-36	-2	Left Posterior Hippocampus
	0,0461	-32	-14	-32	Left Anterior Fusiform Gyrus
	0,0325	-34	-26	-12	Left Middle Hippocampus
3	0,0364	-58	-58	30	Left Angular Gyrus
	0,0356	-54	-50	36	Left Inferior Parietal Lobe
4	0,0397	-2	-58	26	Left Precuneus
	0,0326	4	-52	32	Right Posterior Cingulum
5	0,0399	36	12	2	Right Insula
6	0,0275	2	-16	10	Left Thalamus
	0,0190	-4	-6	0	Left Thalamus
7	0,0343	-34	12	-2	Left Insula
	0,0212	-42	4	2	Left Insula
8	0,0375	28	2	-42	Right Anterior Fusiform Gyrus
	0,0283	28	-8	-40	Right Posterior Fusiform Gyrus
9	0,0402	58	-62	-8	Right Inferior Temporal Lobe
10	0,0387	-58	-54	-6	Left Inferior Temporal Lobe
11	0,0330	52	-68	28	Right Middle Occipital Lobe
	0,0209	52	-58	32	Right Angular Gyrus
12	0,0354	-46	-82	14	Left Middle Occipital Lobe
13	0,0379	30	-88	24	Right Middle Occipital Lobe
14	0,0234	-48	8	26	Left Inferior Frontal Operculum
15	0,0307	-44	-56	16	Left Middle Temporal Lobe
16	0,0268	52	-22	-8	Right Middle Temporal Lobe
17	0,0295	0	24	-14	Right Straight Rectus

Table 3. Results of Analysis #2: Single dataset analysis based on SD vs CTRL foci

Cluster #	Extrema Value	x	y	z	Label
1	0,0255	-26	-6	-22	Left Anterior Hippocampus
	0,0175	-34	-16	-38	Left Anterior Fusiform Gyrus
	0,0152	-28	-6	-38	Left Anterior Fusiform Gyrus
	0,0142	-30	-22	-26	Left Middle Fusiform Gyrus
2	0,0220	26	-2	-22	Right Anterior Hippocampus
	0,0155	24	-12	-16	Right Anterior Hippocampus
3	0,0156	48	-2	-36	Right Anterior Temporal Lobe
	0,0136	30	0	-40	Right Anterior Fusiform Gyrus
	0,0119	38	4	-30	Right Middle Temporal Pole
4	0,0165	44	20	-26	Right Superior Temporal Pole
	0,0159	38	18	-26	Right Superior Temporal Pole
5	0,0175	-58	-12	-22	Left Superior Temporal Lobe
	0,0120	-52	-8	-28	Left Inferior Temporal Lobe
	0,0104	-56	-2	-32	Left Inferior Temporal Lobe
6	0,0208	30	16	-38	Right Middle Temporal Pole
7	0,0213	-50	-58	-12	Left Inferior Temporal Lobe
8	0,0156	-30	12	-30	Left Superior Temporal Pole
	0,0152	-36	16	-28	Left Superior Temporal Pole
9	0,0202	-48	12	-16	Left Superior Temporal Pole
10	0,0150	-34	-6	0	Left Middle Temporal Lobe
11	0,0143	42	-18	-28	Right Anterior Fusiform Gyrus
12	0,0134	40	-6	-8	Right Insula

Table 4. Results of Analysis #3: Contrast analysis: (AD vs CTRLs) foci vs (SD vs CTRLs)

foci

Cluster #	Extrema Value	x	y	z	Label
1	3,2905	28	-35	3	Right Posterior Hippocampus
	3,0902	31	-30	0	Right Posterior Hippocampus
2	3,0902	-6	-58	26	Left Precuneus

Table 5. Results of Analysis #4: Contrast analysis: (SD vs. CTRLs) foci vs. (AD vs. CTRLs)

foci

Cluster #	Extrema Value	x	y	z	Label
1	3,2905	45	21	-24	Right Superior Temporal Pole
2	3,2905	-59	-10	-22	Left Middle Temporal Lobe
	3,0902	-54	-14	-24	Left Inferior Temporal Lobe
3	3,2905	-33	14	-29	Left Superior Temporal Pole
4	3,0902	32	15	-42	Right Middle Temporal Pole
5	3,2905	42	-2	-34	Right Inferior Temporal Lobe
	3,0902	37	1.5	-33	Right Middle Temporal Pole
6	3,0902	50	-4	-38	Right Inferior Temporal Lobe
7	3,0902	48	-4	-36	Right Superior Temporal Lobe

Table 6. Summary of the hippocampal volumetric studies that compared hippocampal atrophy in AD and SD

Publication	Age (SD) AD patients	Age (SD) SD patients	MMSE AD	MMSE SD	Subjects (AD patients)	Hippocampal differences AD vs SD	Years of disease duration (SD) AD patients	Years of disease duration (SD) SD patients
Nestor et al., 2006	62.5 (5.5)	63.4 (7.0)	26.8 (3.0)	25.8 (3.3.)	37 (14)	No differences were found between AD and SD patients	3.1 (1.4)	3.6 (2.1)
Chan et al., 2001	N/A	N/A	N/A	N/A	20 (10)	Bilateral and global hippocampal atrophy in AD, left anterior atrophy in SD (more extensive than AD)	N/A	N/A
Galton et al., 2001	69.1 (7.6)	62.7 (7.1)	22.5 (3.2)	21.2 (6.9)	44 (26)	Bilateral and global hippocampal atrophy in AD, left anterior atrophy in SD (more extensive than AD)	4.8 (3.0)	4.0 (2.4)
Davies et al., 2004	64.9 (4.6)	60.9 (8.1)	23.0 (2.5)	25.9 (2.7)	16 (8)	Left anterior hippocampal atrophy in AD (more extensive than SD)	N/A	N/A
La Joie et al., 2013	66.0 (3.0)	62.5 (3.0)	20.5 (1.5)	N/A	26 (18)	No difference found between AD and SD patients, however anterior-posterior asymmetry more marked in SD compared to AD	N/A	N/A
Barnes et al., 2006	57.0 (9.0)	56.0 (10.0)	15.0 (6.0)	22.0 (6.0)	27 (10)	Smaller volume in SD than AD patients	3.1 (0.7)	3.5 (2.0)
Lehmann et al., 2010	60.0 (7.6)	63.3 (5.8)	20.4 (5.8)	21.8 (5.4)	20 (10)	Smaller volume in AD than SD patients	N/A	N/A
Van de Pol et al., 2006	65.0 (7.0)	71.0 (9.0)	N/A	N/A	145 (103)	Bilateral atrophy in AD and SD (volume left side SD less than left side AD, right side SD greater than right side AD)	N/A	N/A

Fig. 1. PRISMA flow diagrams of both evaluators for the selection of studies

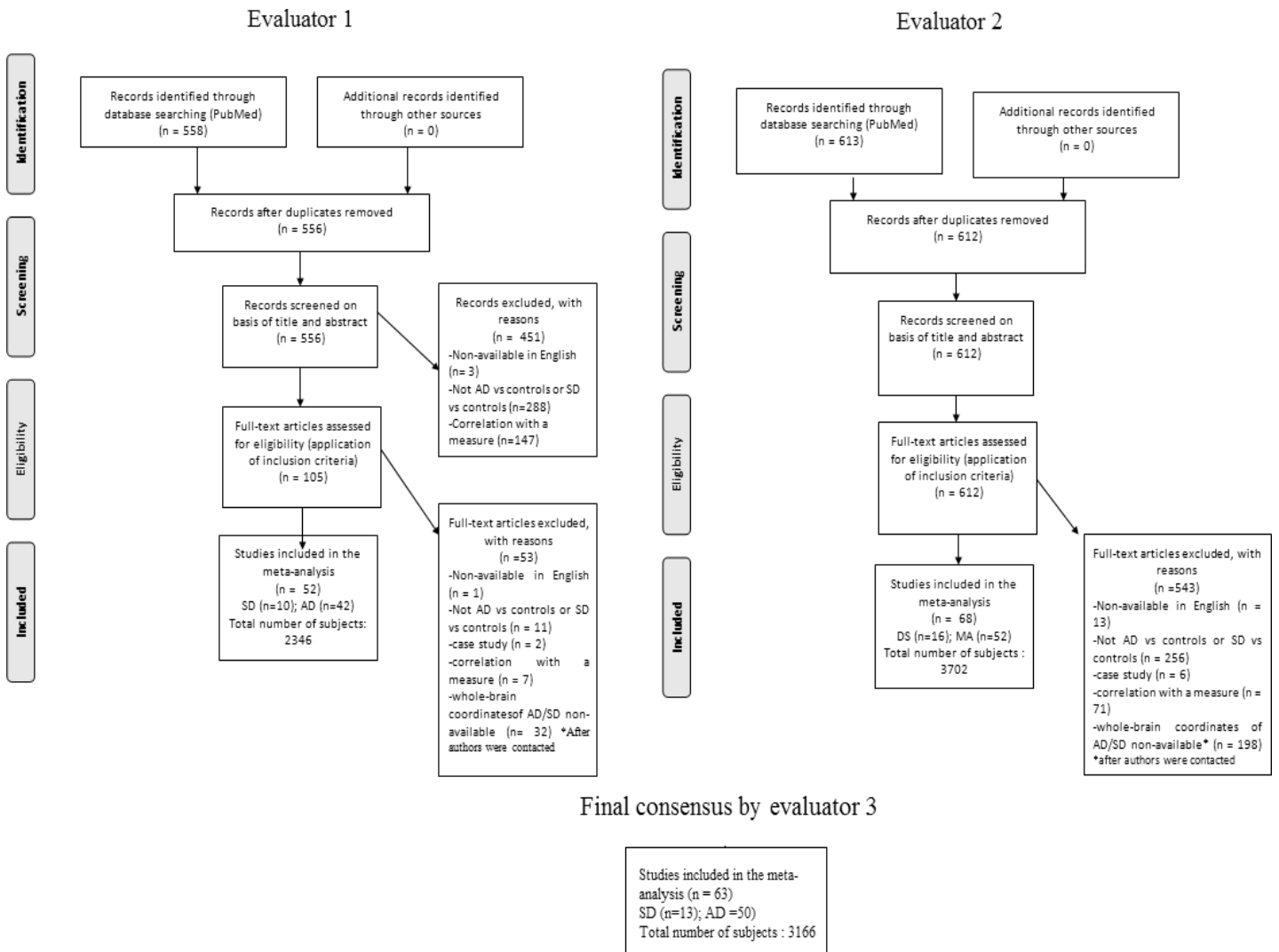


Fig. 2. Significant gray matter atrophy from the results of single dataset analysis based on AD vs. CTRL foci (orange) and SD vs. CTRLs foci (blue)

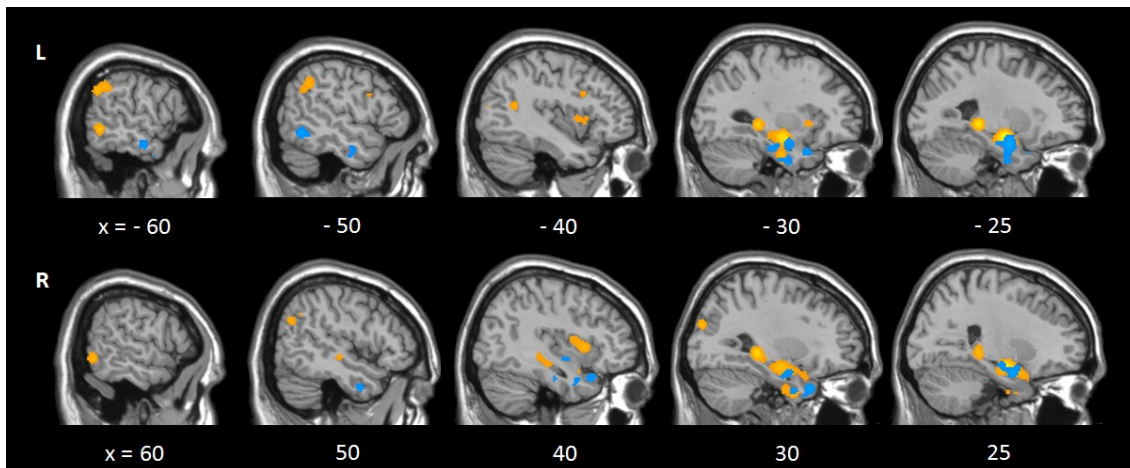
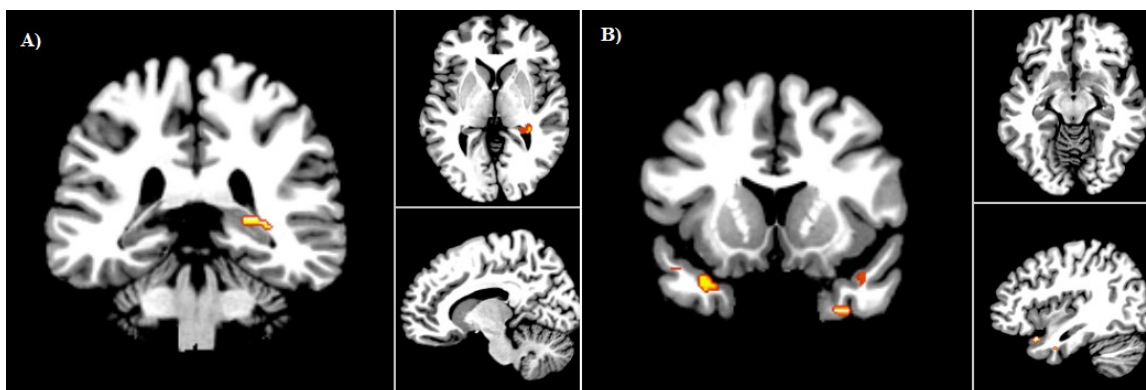


Fig. 3. Significant gray matter atrophy from the contrast analysis; (AD vs. CTRLs) foci vs. (SD vs. CTRLs) foci (A) and (SD vs. CTRLs) foci vs. (AD vs. CTRLs) foci (B)



Article 2

The role of the hippocampus in the semantic variant of primary progressive aphasia: A resting-state fMRI study

Publié dans la revue Hippocampus, 2019

The role of the hippocampus in the semantic variant of primary progressive aphasia: A resting-state fMRI study

Authors: Marianne Chapleau, B.Sc.^{1,2}, Maxime Montembeault, B.Sc.^{1,2}, Mariem Boukadi, M.A. ^{1,2} Christophe Bedetti, M.Sc. ^{1,2} Robert Jr. Laforce, Ph.D./M.D.³, Maximiliano Wilson, Ph.D.⁴, Simona M. Brambati, Ph.D.^{1,2}

¹Département de Psychologie, Université de Montréal, Québec, Canada

²Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Québec, Canada

³ Clinique Interdisciplinaire de Mémoire (CIME), Centre Hospitalier Universitaire de Québec; Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Canada.

⁴ Institut universitaire en santé mentale de Québec (CRIUSMQ), Université Laval, Québec, Canada.

Search Terms: Semantic Variant of Primary Progressive Aphasia, Resting-State Functional Connectivity, CONN Toolbox, Semantic Memory, Hippocampus

Submission Type: **Article (Rapid Communication)**

Number of Tables: **6**

Number of Figures: **5**

Word Count of Abstract: **160**

Word Count of Paper: **2218**

Corresponding author:

Simona Maria Brambati

Centre de Recherche de l'IUGM,

4565, Chemin Queen Mary,

Montréal QC H3W 1W5, Canada;

Tel.: (514) 340-3540, ext. 4147;

Fax: (514) 340-3548

simona.maria.brambati@umontreal.ca

ABSTRACT

The goal of the study was to determine whether the semantic variant of primary progressive aphasia (svPPA) affects the intrinsic connectivity network anchored to left and right anterior hippocampus, but spares the posterior hippocampus. A resting-state functional connectivity MRI (rs-fcMRI) study was conducted in a group of patients with svPPA and in controls, using a seed-to-voxel approach. In comparison to controls, massively reduced connectivity was found in the anterior hippocampus, mainly the left one, for svPPA patients but not in the left or right posterior hippocampus. In svPPA, the anterior hippocampus showed reduced functional connectivity with regions implicated in the semantic memory network. Significant correlation was also found between the functional connectivity strength of the left anterior hippocampus and the ventromedial cortex, and performance in semantic tasks. These findings indicate that the functional disconnection of the anterior hippocampus may be a promising in vivo biomarker of svPPA and illustrate the role of this hippocampal subregion in the semantic memory system.

Introduction

The semantic variant of primary progressive aphasia (svPPA) is a neurodegenerative disease characterized by progressive multimodal loss of semantic knowledge (Gorno-Tempini et al., 2011; Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992; Mesulam, 2003; Snowden, 1989), mainly targeting the anterior temporal regions of the left hemisphere. Early atrophy of the hippocampus, bilaterally but predominantly in the left side, has been recently reported as one of the early anatomical characteristics of svPPA (Chapleau, Aldebert, Montembeault, & Brambati, 2016).

In studies of neurodegenerative diseases, atrophy of the hippocampus has been generally linked to episodic memory consolidation deficits (Petersen et al., 2000). Thus, early hippocampal atrophy in svPPA is allegedly in contradiction with the fact that svPPA patients present partially or completely preserved episodic memories compared to other neurodegenerative patients with comparable hippocampal atrophy, such as in amnesic Alzheimer's disease (Gorno-Tempini et al., 2011; Hodges et al., 1992; Hornberger & Piguet, 2012). In addition, mild deficits in episodic memory tests often manifested by svPPA are secondary to possible perceptual and semantic deficits rather than the consequence of consolidation deficits as observed in AD.

One possible explanation for this paradox is based on the functional specialization of the hippocampus along an antero-posterior axis (Poppenk, Evensmoen, Moscovitch, & Nadel, 2013). Evidence on healthy brains shows that the anterior hippocampus (aHip) is mainly functionally connected to regions of the semantic memory network whereas the posterior hippocampus (pHip) is mainly functionally connected to the episodic memory network (La Joie et al., 2014; Poppenk et al., 2013; Ranganath & Ritchey, 2012) (Figure 1). Based on this

model, it is thus conceivable that svPPA patients without prominent episodic memory deficits present lower functional connectivity, principally between the aHip and the regions of the semantic memory network, and relatively spared functional connectivity between the pHip and regions of the episodic memory network.

To test this hypothesis, we used resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging (rs-fcMRI) to measure and compare the patterns of functional connectivity within the intrinsic connectivity networks (ICNs) anchored to the aHip and pHip in the left and right hemispheres, between svPPA patients and healthy controls (CTRLs). Rs-fcMRI allows the investigation of functional connectivity within ICNs, by measuring and correlating the spontaneous fluctuation of the blood oxygen level-dependent (BOLD) signal. Rs-fcMRI studies have demonstrated that various neurodegenerative diseases distinctively deteriorate the pattern of functional connectivity within the ICNs anchored to brain regions showing most prominent syndrome-specific atrophy (Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009). Therefore, measures of rs-fcMRI are considered emerging in vivo biomarkers of neurodegenerative diseases. Confirmation of the dissociation between the patterns of rs-fcMRI in the ICNs anchored to the aHip and pHip holds promise for supporting differential diagnosis and tracking disease progression, notably in svPPA.

Methods

The study included 12 patients with a clinical diagnosis of svPPA (Gorno-Tempini et al., 2011) (3 women, 9 men; mean age of 65.9 ± 10.8), and 11 cognitively unimpaired CTRLs (4 women, 7 men; mean age of 65.7 ± 8.1) matched for age, sex and education. SvPPA patients were recruited at relatively mild stages of the disease (Mini-Mental State Examination 25.0

±2.6). Demographic and neuropsychological characteristics of the sample are displayed in Table 1.

MRI images were obtained using a 3T Philips Achieva TX scanner at IRM Québec-Mailloux in Quebec City, in order to obtain: 1) a volumetric magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence (TR/TE = 8.2/3.7 ms, FoV= 250 mm, flip angle = 8°, 180 slices/volume, slice thickness = 1mm, no gap), 2) echo-planar imaging (EPI) images while subjects were instructed to rest quietly (TR/TE = 2110/30 ms, FoV=224 mm, flip angle = 70°, 40 transverse slices, slice thickness=3.5 mm, no gap, 300 volumes).

MRI images were pre-processed using SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/) running on Matlab R2017 (v. 9.3.0). Image pre-processing included: 1) study-specific Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) template creation; 3) warping of all realigned and slice-timing corrected EPI images to DARTEL template and 4) 8-mm Gaussian kernel smoothing.

CONN functional connectivity toolbox (www.conn-toolbox.org) was then used to extract BOLD timeseries from the seed regions and to correlate them with the time series for all other brain voxels (seed-to-voxel analysis). Four-mm radius spheres centered on the coordinates -26 -6 -22 (left aHip), 26 -6 -22 (right Hp), -28 -35 3 (left pHip) and 28 -35 3 (right pHip) were used as seed regions. The coordinates of the spheres' centers were based on our previous meta-analysis, in which we pooled together all the voxel-based morphometry studies investigating gray matter atrophy in patients with svPPA and Alzheimer's disease (Chapleau et al., 2016). The coordinate in the aHip sphere's center represents the peak coordinate of hippocampal atrophy in svPPA compared to controls. The coordinate of the pHip sphere's center represents the maximal hippocampal atrophy difference between Alzheimer's disease

patients characterized by prominent episodic memory deficits (amnesic profile) and svPPA patients. The positions of the coordinates were verified using Anatomical Toolbox, version 2.2b (Eickhoff et al., 2005). This program allows showing MNI coordinates on probabilistic cytoarchitecture maps of the hippocampus projected on a reference brain (colin27, i.e. MNI single subject template) (Amunts et al., 2005). Based on these probabilistic cytoarchitecture maps, we verified the position of the selected coordinates in the hippocampus. Six motion correction parameters were included as regressors in the first-level analysis, and age and sex were included in the second-level analysis. The resulting statistical parametric map (SPM) was thresholded at a primary threshold of voxel-wise $P \leq 0.001$, and then corrected for False Discovery Rate at $p < 0.05$ based on cluster extent and Gaussian Random Field (GRF) theory (Woo, Krishnan, & Wager, 2014). Between-group comparison maps were inclusively masked for CTRLs main effects.

Results

The pattern of rs-fcMRI in the ICN anchored to the aHip and pHip in the CTRL group generally replicate previous findings (Libby, Ekstrom, Ragland, & Ranganath, 2012; Poppenk & Moscovitch, 2011). In fact, we observed that the aHip (both left and right) is functionally connected mainly to the anterior semantic network, while the pHip is connected to a more medial posterior episodic network (see Supplementary Material, Tables 3-6 and Figure 3-4). The pattern of rs-fcMRI in svPPA shows generally reduced functional connectivity in the ICN anchored to the aHip, especially in the left hemisphere. On the other hand, the pattern of rs-fcMRI in the ICNs anchored to the pHip (both left and right) is largely comparable to the CTRLs (see Supplementary Material, Tables 3-6 and Figure 3-4).

Results of the direct comparison between svPPA and CTRLs

Reduced functional connectivity in the ICNs anchored to the left and right aHip in svPPA (see Table 2 and Figure 2)

SvPPA, compared to CTRLs, showed significant lower functional connectivity between the left aHip and the left angular gyrus, bilateral ventromedial frontal cortex and the left anterior temporal lobe. SvPPA patients also showed significant lower functional connectivity between the right aHip and the left superior frontal gyrus. No increased functional connectivity was observed in svPPA compared to CTRLs. All these results persisted when we included hippocampal volume as covariate in the model, although at a predictable lower level of significance ($p < 0.005$ uncorrected)

Comparable functional connectivity in the ICNs anchored to both the left and right pHip in svPPA and CTRLs

There were no significant differences between CTRLs and svPPA in the pHip-anchored ICNs.

Post-hoc correlation analysis

Our results raised the question whether the rs-fcMRI strength, in the ICN anchored to the aHip with regards to other brain voxels, was associated with semantic memory performance in svPPA. Thus, we performed a second-level correlational analysis using CONN toolbox to test the association between the accuracy scores in semantic tests (Boston Naming Test, Pyramid and Palm Tree Test and Similarities Subtest of the WAIS III) and our left and right aHip seed regions' connectivity strength in relation to other brain voxels. In order to investigate the correlational effect that was unique to semantics and not confounded by the effect of episodic memory, we included the verbal and non-verbal episodic memory performances

(recognition scores of the Rey Auditory Verbal Learning Test and delayed recall scores of the Rey Complex Figure Test) as confounding variables in the model. The score in each test was entered as independent variable in the model. The results showed that the rs-fcMRI between the seed region in the left aHip and the bilateral ventromedial frontal cortex correlated with semantic performance ($p < 0.05$ FDR corrected) (peak in the left hemisphere: $x = -1$, $y = 56$, $z = -4$, peak in the right hemisphere: $x = 14$, $y = 54$, $z = -8$) (Supplementary Material, Figure 5). No significant result was observed when the right aHip was used as a seed region.

Discussion

Here we demonstrated that svPPA leads to a deterioration of the rs-fcMRI in the ICNs anchored to the left and right aHip, and that the functional disconnection from mainly the left aHip could represent a possible substrate for semantic deficits. This study has several important strengths. First, it provides direct confirmation of the vulnerability of the aHip-anchored ICNs in svPPA. Previous support to this hypothesis was mostly based on compelling but more indirect evidence, such as results showing that the atrophy in svPPA mainly involves the anterior portion of the hippocampus (Chapleau et al., 2016), and that decreased regional metabolism in svPPA involves regions that are functionally connected to the aHip in healthy subjects (La Joie et al., 2014). Furthermore, consistently with our hypothesis, the group of regions showing decreased functional connectivity with the aHip is remarkably overlapping to the brain network previously associated with the semantic memory system (Binder & Desai, 2011). In fact, we found decreased connectivity between the left aHip and the following brain regions: left angular gyrus, left and right ventromedial frontal cortex and left anterior middle and superior temporal gyrus. All these brain regions have all been previously included in the neuroanatomical semantic memory network (Binder & Desai, 2011). The right aHip only

showed decreased connectivity with the left medial superior frontal gyrus. A meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies focusing on semantic processing have linked the activation of the dorsomedial frontal cortex, including the medial superior frontal gyrus, to semantic processing (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009). The specific role of this region in semantic is poorly understood. Some authors propose a key role of this region in goal-directed knowledge retrieval, i.e. top-down retrieval of semantic information to solve a given task (Binder & Desai, 2011). Altogether, these findings confirm that svPPA mainly targets the functional connectivity between the aHip and key regions of the semantic network. Consistently, we observed that the severity of functional connectivity damage between the left aHip and the bilateral ventromedial prefrontal cortex is associated with the severity of semantic deficits. Supporting the results of the correlational analysis, previous work has shown a key role of the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) in the semantic memory system (Binder & Desai, 2011). More specifically, a recent fMRI study in healthy young participants demonstrated that the vmPFC and the anterior hippocampus contribute to concept generalization by representing abstract category information (Bowman & Zeithamova, 2018), which is a necessary process for the semantic representation of concepts. In addition, a resting-state fMRI analysis of 1000 subjects, performed using Neurosynth meta-analysis tool (Yarkoni, Poldrack, Nichols, Van Essen, & Wager, 2011), revealed that the activity of the aHip correlates with that of the vmPFC (Zeidman & Maguire, 2016), confirming that these two regions are functionally connected. In conclusion, these studies provide critical evidence about the implication of the vmPFC in the semantic memory network and its functional connection to the aHip. Finally, in agreement with previous reports on the asymmetrical damage in svPPA, our

results suggest that svPPA predominantly targets the left hemisphere, consistently with its role in verbal semantic tasks.

Future studies should include larger samples of participants and should determine whether the aHip's connectivity represents a more sensitive predictor of semantic deficits than volume. In addition, future complementary studies should investigate the possible opposite rs-fcMRI pattern in AD (pHip ICN disconnection more severe than that of the aHip). Finally, in order to provide critical support to the hypothesis that a decreased rs-fcMRI in the ICN anchored to the aHip is related to the semantic profile in svPPA patients, this group should be compared to other clinical variants of PPA showing no predominant semantic deficits, such as logopenic and non-fluent variants. To the best of our knowledge, no study has addressed this issue to date.

In conclusion, our results indicate that the functional disconnection of the aHip, mainly the left one, could be a promising in vivo biomarker of svPPA. Moreover, we suggest that studying the functional connectivity patterns separately for the anterior and posterior hippocampus could help in the diagnosis and follow-up of different neurodegenerative diseases.

Acknowledgments

The Alzheimer's Society of Canada supported this study [grant number: 1420]. MC is supported by Fonds de Recherche du Québec Santé (FRQ-S) doctoral award. MM is supported by Alzheimer Society of Canada and Fonds de Recherche du Québec Santé (FRQ-S) doctoral awards. MB is supported by a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and FRQ-S doctoral awards. RL is supported by Fondation du CHU de Québec and Société Alzheimer du Québec. MAW is supported by Fonds de Recherche du Québec Société et Culture (FRQ-SC) and Réseau Québécois de Recherche en Vieillesse (RQRV). SMB is supported by a

Chercheur Boursier Award obtained from the Fonds de la Recherche du Québec Santé (FRQ-S). Imaging data collection was partially supported by the “Consortium d’imagerie en neuroscience et santé mentale de Québec” (CINQ) via a platform support grant from the Brain Canada Foundation

Data sharing

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

- Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N. J., . . . Zilles, K. (2005). Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)*, *210*(5-6), 343-352. doi:10.1007/s00429-005-0025-5
- Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci*, *15*(11), 527-536. doi:10.1016/j.tics.2011.10.001
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, *19*(12), 2767-2796. doi:10.1093/cercor/bhp055
- Bowman, C. R., & Zeithamova, D. (2018). Abstract Memory Representations in the Ventromedial Prefrontal Cortex and Hippocampus Support Concept Generalization. *J Neurosci*, *38*(10), 2605-2614. doi:10.1523/JNEUROSCI.2811-17.2018
- Chapleau, M., Aldebert, J., Montembeault, M., & Brambati, S. M. (2016). Atrophy in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia: An ALE Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *J Alzheimers Dis*, *54*(3), 941-955. doi:10.3233/JAD-160382
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, *25*(4), 1325-1335. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.034
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., . . . Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006-1014. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6

- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, *115* (Pt 6), 1783-1806. doi:10.1093/brain/115.6.1783
- Hornberger, M., & Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*, *135*(Pt 3), 678-692. doi:10.1093/brain/aws011
- La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pelerin, A., . . . Chetelat, G. (2014). Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. *Neuron*, *81*(6), 1417-1428. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.026
- Libby, L. A., Ekstrom, A. D., Ragland, J. D., & Ranganath, C. (2012). Differential connectivity of perirhinal and parahippocampal cortices within human hippocampal subregions revealed by high-resolution functional imaging. *J Neurosci*, *32*(19), 6550-6560. doi:10.1523/JNEUROSCI.3711-11.2012
- Mesulam, M. M. (2003). Primary progressive aphasia--a language-based dementia. *N Engl J Med*, *349*(16), 1535-1542. doi:10.1056/NEJMra022435
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., . . . Kokmen, E. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, *54*(3), 581-587. doi:10.1212/wnl.54.3.581
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci*, *17*(5), 230-240. doi:10.1016/j.tics.2013.03.005

- Poppenk, J., & Moscovitch, M. (2011). A hippocampal marker of recollection memory ability among healthy young adults: contributions of posterior and anterior segments. *Neuron*, 72(6), 931-937. doi:10.1016/j.neuron.2011.10.014
- Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 13(10), 713-726. doi:10.1038/nrn3338
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62(1), 42-52. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.024
- Snowden, J. S. G., P.J.; Neary, D. (1989). Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioral Neurology*, 2(3), 167-182.
- Woo, C. W., Krishnan, A., & Wager, T. D. (2014). Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: pitfalls and recommendations. *Neuroimage*, 91, 412-419. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.058
- Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Nichols, T. E., Van Essen, D. C., & Wager, T. D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods*, 8(8), 665-670. doi:10.1038/nmeth.1635
- Zeidman, P., & Maguire, E. A. (2016). Anterior hippocampus: the anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nat Rev Neurosci*, 17(3), 173-182. doi:10.1038/nrn.2015.24

TABLES

Table 1. Demographic and neuropsychological characteristics of CTRL and svPPA patients

	CTRLs (n = 11)	svPPA (n = 12)	t value	Sig.
Demographics				
Gender (F/M)	4/7	3/9		n.s.
Age (in years)	65.7 (8.1)	65.9 (10.8)	.059	= .954
Education (in years)	16.5 (3.1)	16.8 (4.3)	.187	= .853
Neuropsychological assessment				
<i>Global cognitive status</i>				
MMSE	28.9 (0.7)	25.0 (2.6)	-4.643	< .001
<i>Episodic memory</i>				
RCFT (Delayed recall)	20.3 (4.6)	9.8 (6.5)	-4.266	< .001
RAVLT (Recognition)	47.2 (1.6)	41.0 (5.7)	-3.462	< .01
<i>Language and semantic memory</i>				
Boston Naming Test	49.9 (4.4)	12.4 (7.8)	-13.858	< .001
Pyramids and Palm Trees Test	50.2 (1.5)	32.0 (11.2)	-5.356	< .001
Similarities subtest - WAIS-III	18.2 (3.6)	5.8 (2.9)	-8.921	< .001
<i>Visual perception</i>				
Benton Line Orientation test	27.5 (2.2)	26.6 (2.4)	-.880	n.s.
Benton Facial Recognition Test	48.0 (2.9)	44.4 (3.4)	-2.543	< .05
<i>Visuoconstruction</i>				
RCFT (copy)	32.3 (2.7)	29.7 (4.8)	-1.502	n.s.
Clock-drawing test	9.4 (1.0)	7.8 (1.9)	-2.394	n.s.
Clock-copy test	9.8 (0.5)	9.7 (0.4)	-.265	n.s.
<i>Executive functions / working memory</i>				
Trail making test A (s)	29.5 (5.6)	50.5 (14.2)	4.554	< .001

Trail making test B (s)	60.6 (20.8)	117.2 (63.3)	2.816	< .01
SVT Word-color interference task	127.4 (32.6)	151.3 (48.9)	1.330	n.s.
Digit span (total)	18.2 (4.3)	14.6 (3.3)	-3.456	n.s.

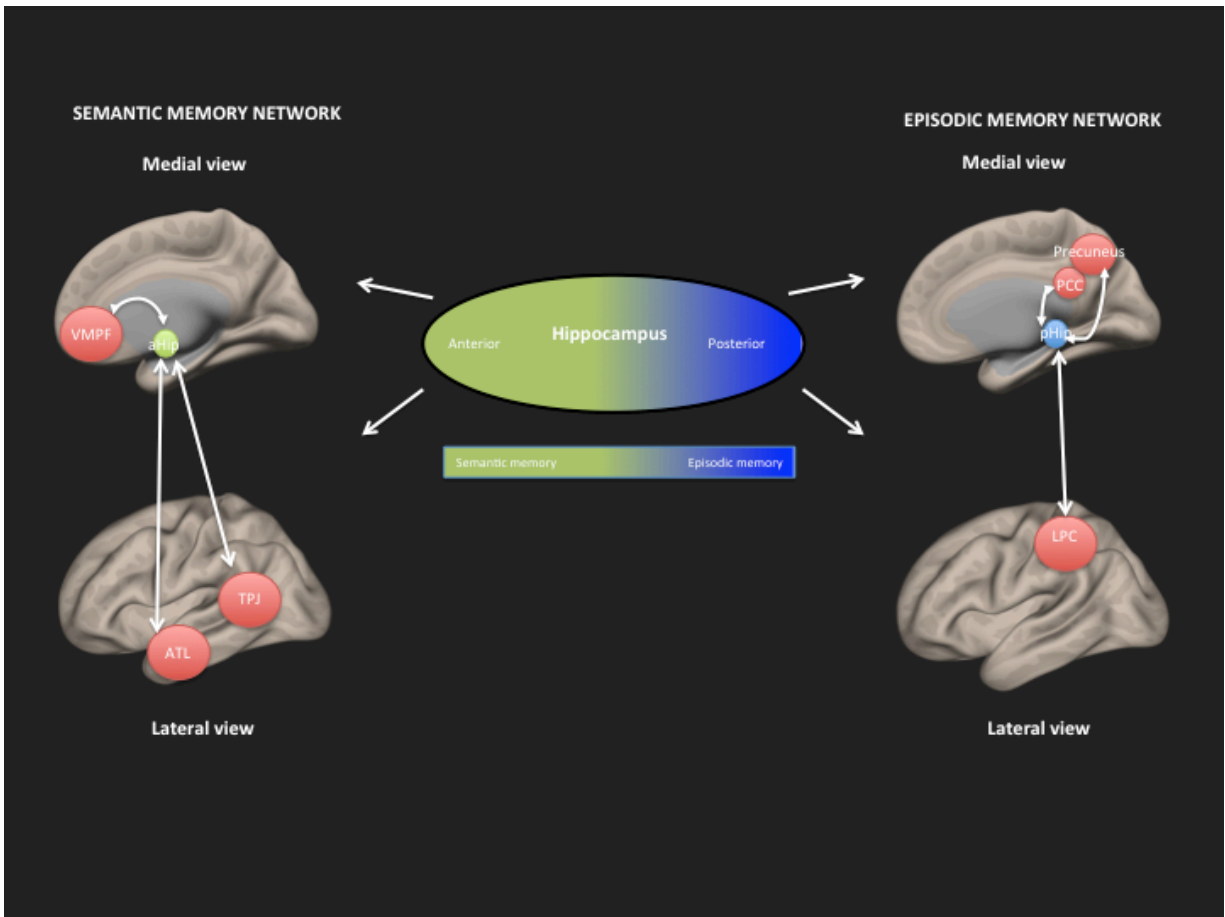
Abbreviations: MMSE = Mini-Mental State Examination; RCFT: Rey Complex Figure Test; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; SVT = Stroop-Victoria Test

Table 2. Between-group differences (CTRLs>svPPA) in the rs-fcMRI network anchored to the left and right anterior hippocampus ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level)

Network seed region	Brain region	K	T	x y z
Left aHip	L Angular gyrus	116	6.78	-54 -66 24
			6.45	-36 -76 38
			5.84	-46 -54 22
	R Ventromedial frontal cortex	371	6.65	14 54 -8
			5.62	16 48 10
			4.71	14 56 20
	L Ventromedial frontal cortex		5.82	-1 56 -4
	L Anterior Middle Temporal Gyrus	112	6.01	-52 -4 -22
	L Anterior Superior Temporal Gyrus		4.14	-52 -10 -10
Right aHip	L Superior Frontal Gyrus	141	4.98	-12 56 38
			4.78	-6 50 40

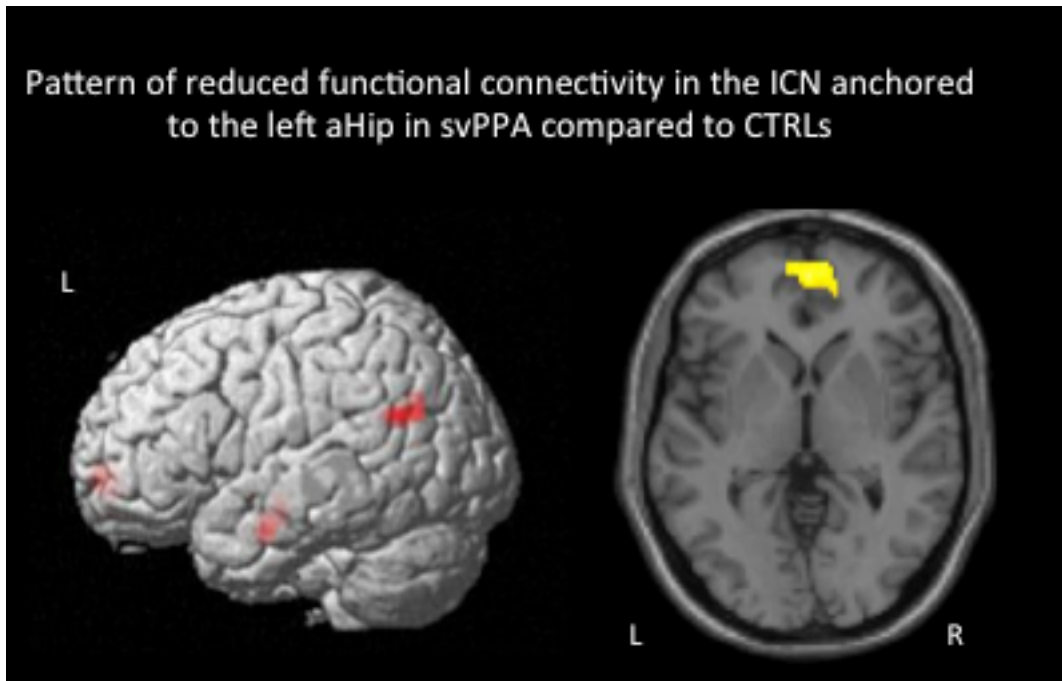
FIGURES

Figure 1. Schematic representation of the functional specialization of the hippocampus along an antero-posterior axis in the semantic and episodic memory networks (La Joie et al., 2014; Poppenk et al., 2013; Ranganath & Ritchey, 2012)



Abbreviations. SvPPA: semantic variant of primary progressive aphasia; AD: Alzheimer's disease; ATL: Anterior temporal lobe; VMPC: Ventromedial prefrontal cortex; TPJ: Temporoparietal junction; PCC: Posterior cingulate cortex; LPC: Lateral parietal cortex; aHip: Anterior hippocampus; pHip: Posterior hippocampus

Figure 2. Pattern of decreased rs-fcMRI in the network anchored to the left aHip in svPPA compared to CTRLs ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level).



SUPPLEMENTARY TABLES

Table 3. Rs-fcMRI network anchored to the left anterior hippocampus in CTRLs and svPPA patients ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level)

		Controls		svPPA	
Network seed region	Brain region	T	x y z	T	x y z
Left aHip	Right Middle Temporal Gyrus	13.78	46 -4 28	6.08	56 -4 -24
	Left Fusiform Gyrus	12.73	-32 -38 -20	4.41	-26 -38 -14
		11.71	-24 -40 -18		
	Right Fusiform Gyrus	11.43	38 -8 -28	6.68	30 2 -34
	Left Middle Temporal Gyrus	11.38	-50 -2 -26	5.66	-50 -2 -26
		10.82	-50 -6 -18	5.61	-54 2 -12
	Right Anterior Hippocampus	10.10	36 -12 -20	9.96	30 -10 -18
	Right Medial Temporal Pole	10.01	36 6 -32	8.56	44 8 -26
	Left Temporal Pole	9.72	-46 12 -22	9.36	-44 8 -32
	Left Inferior Temporal Gyrus	9.49	-42 -6 -32		
	Right Ventromedial Prefrontal Cortex	9.26	2 50 -2		
		8.31	8 44 -4		
	Left Ventromedial Prefrontal Cortex	8.43	-2 58 -2		
		6.77	-6 48 -2		
	Left Anterior Cingulate Cortex	8.02	-14 44 -2		
		7.40	-10 40 -2		
	Right Anterior Cingulate Cortex	7.68	16 42 8		
		7.46	8 38 2		

		6.84	16 50 0		
	Left Superior Frontal Gyrus	6.67	-10 56 28		
	Right Superior Frontal Gyrus	4.94	10 56 22		
	Left Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	4.51	-50 22 14		
		3.82	-56 24 18		
		3.36	-46 34 2		
	Posterior Superior Temporal Gyrus	4.73	-54 -54 20		

Table 4. Rs-fcMRI network anchored to the right anterior hippocampus in CTRLs and svPPA patients ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level)

		Controls		svPPA	
Network seed region	Brain region	T	x y z	T	x y z
Right aHip	R Medial Temporal Pole	13.81	26 14 -24		
		9.61	30 22 -30		
	R Lateral Temporal Pole	11.96	42 14 -32	7.81	36 20 -26
		10.99	44 12 -28	6.03	48 10 22
	R Caudate	11.82	6 4 -8		
	L Caudate	11.32	-4 4 -14		
	R Inferior Orbital Gyrus	9.35	30 28 -16	5.79	12 14 -20
	R Middle Temporal Gyrus	9.24	44 4 -38		
	L Fusiform Gyrus	15.88	-32 -36 -16		
	L Hippocampus	13.49	-28 -2 -26	10.57	-18 -6 -20
		10.40	-16 -28 -4		
	L Lingual Gyrus	8.99	-12 -32 -2		
	L Temporal Pole	8.04	-36 8 -40	6.39	-32 2 -26
		5.34	-30 14 -26		
	L Parahippocampal	6.09	-24 -18 -22		

	Gyrus				
	L Inferior Temporal Gyrus	4.78	-46 -30 -18		
	L Superior Frontal Gyrus, medial segment	9.04	-4 54 34		
		6.42	-8 58 26		
	R Superior Frontal Gyrus, medial segment	8.67	2 50 40		
		7.07	12 54 24		
	R Precuneus	6.60	2 -58 16		
	R Posterior Cingulate Gyrus	5.98	14 -48 28		
	R Orbital Gyrus	6.28	14 62 2		
	L Orbital Gyrus	4.34	-4 52 -6		
	L Middle Temporal Gyrus	6.28	-48 -12 -14		

Table 5. Rs-fcMRI network anchored to the left posterior hippocampus in CTRLs and svPPA patients ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level)

		Controls		svPPA	
Network seed region	Brain region	T	x y z	T	x y z
Left pHip	L Thalamus	37.59	-22 -34 4	22.01	-22 -34 4
	R Posterior Hippocampus	16.55	30 -36 4	11.63	32 -42 2
	R Thalamus	11.47	24 -34 14	7.55	18 -28 18
	L Posterior Middle Temporal Gyrus	10.05	-38 -50 14	9.57	-44 -42 6
	L Middle Cingulate Gyrus	9.15	-10 6 26		
	R Precuneus	8.81	28 -60 14		
		8.78	18 -48 10		
	L Caudate Gyrus	8.50	-12 4 22	4.85	-16 2 26

	R Caudate	7.85	14 -8 26		
	R Anterior Cingulate Gyrus	8.22	2 26 -2		
	L Anterior Cingulate Gyrus	7.49	-16 36 0		
	L Precuneus	7.23	-22 -62 14	12.17	-26 -56 8
	L Calcarine Cortex	5.72	-26 -68 6		
	L Inferior Occipital Gyrus	4.79	-26 -78 0	8.89	-30 -74 -4
		4.29	-22 -86 8	8.27	-40 -76 2
	L Fusiform Gyrus			7.94	-26 -46 -12
	L Superior Occipital Gyrus				

Table 6. Rs-fcMRI network anchored to the right posterior hippocampus in CTRLs and svPPA patients ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level)

		Controls		svPPA	
Network seed region	Brain region	T	x y z	T	x y z
Right pHip	L Hippocampus	18.62	-30 -38 0	15.00	-30 -36 4
	L Thalamus	10.71	-18 -32 4	6.56	-18 -32 4
	R Thalamus	9.73	22 -28 18	6.62	22 -28 18
	L Inferior Temporal Gyrus	9.32	-40 -44 -6		
	R Middle Temporal Gyrus	8.69	40 -52 8		40 -54 10
	L Middle Temporal Gyrus	8.67	-38 -52 8		
	R Caudate	8.49	16 -12 26	6.47	14 -24 22
	R Posterior Cingulate Gyrus	8.43	12 -44 10	4.30	12 -52 4
	L Middle Occipital Gyrus	8.60	-26 -80 4		

	L Inferior Occipital Gyrus	6.12	-28 -76 0		
	L Superior Occipital Gyrus	5.33	-22 -82 14		
	L Calcarine Cortex	4.50	-22 -76 14		
	R Fusiform Gyrus	8.49	30 -66 -20		
	R Superior Occipital Gyrus			6.07	28 -84 10
	R Calcarine Cortex			4.74	14 -86 14

SUPPLEMENTARY FIGURES

Figure 3. Above: rs-fcMRI network anchored to the left anterior hippocampal seed in CTRLs and svPPA. Below: rs-fcMRI network anchored to the right anterior hippocampal seed in CTRLs and svPPA ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level).

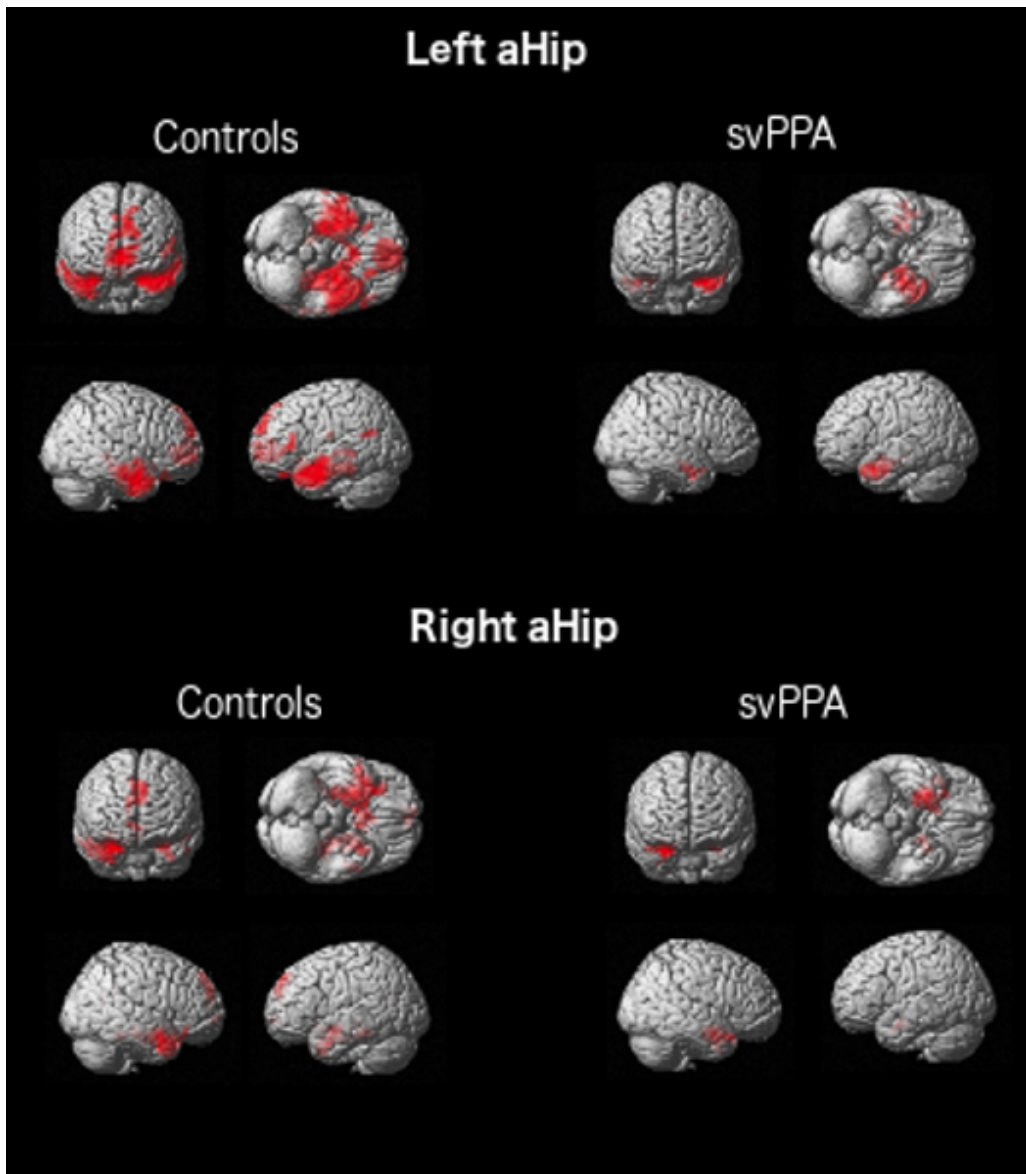


Figure 4. Above: rs-fcMRI network anchored to the left posterior hippocampal seed in CTRLs and svPPA. Below: rs-fcMRI network anchored to the right posterior hippocampal seed in CTRLs and svPPA ($p \leq .05$ FDR corrected at cluster level).

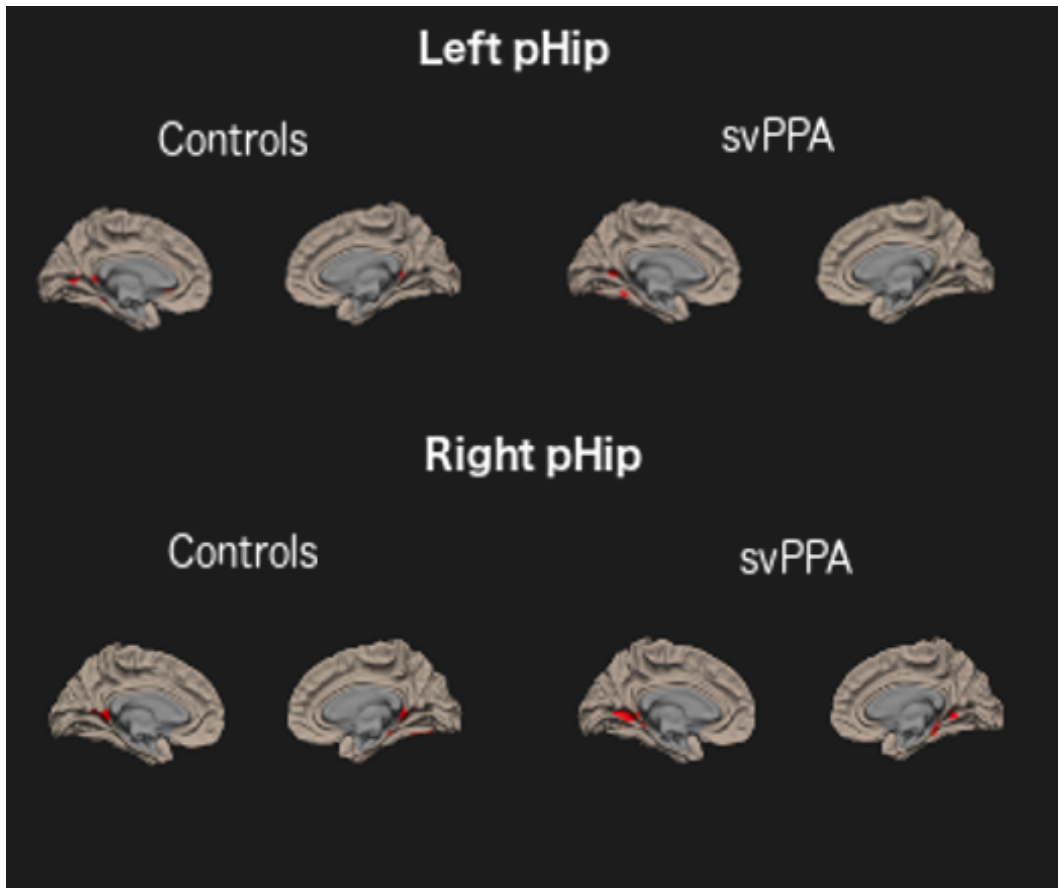
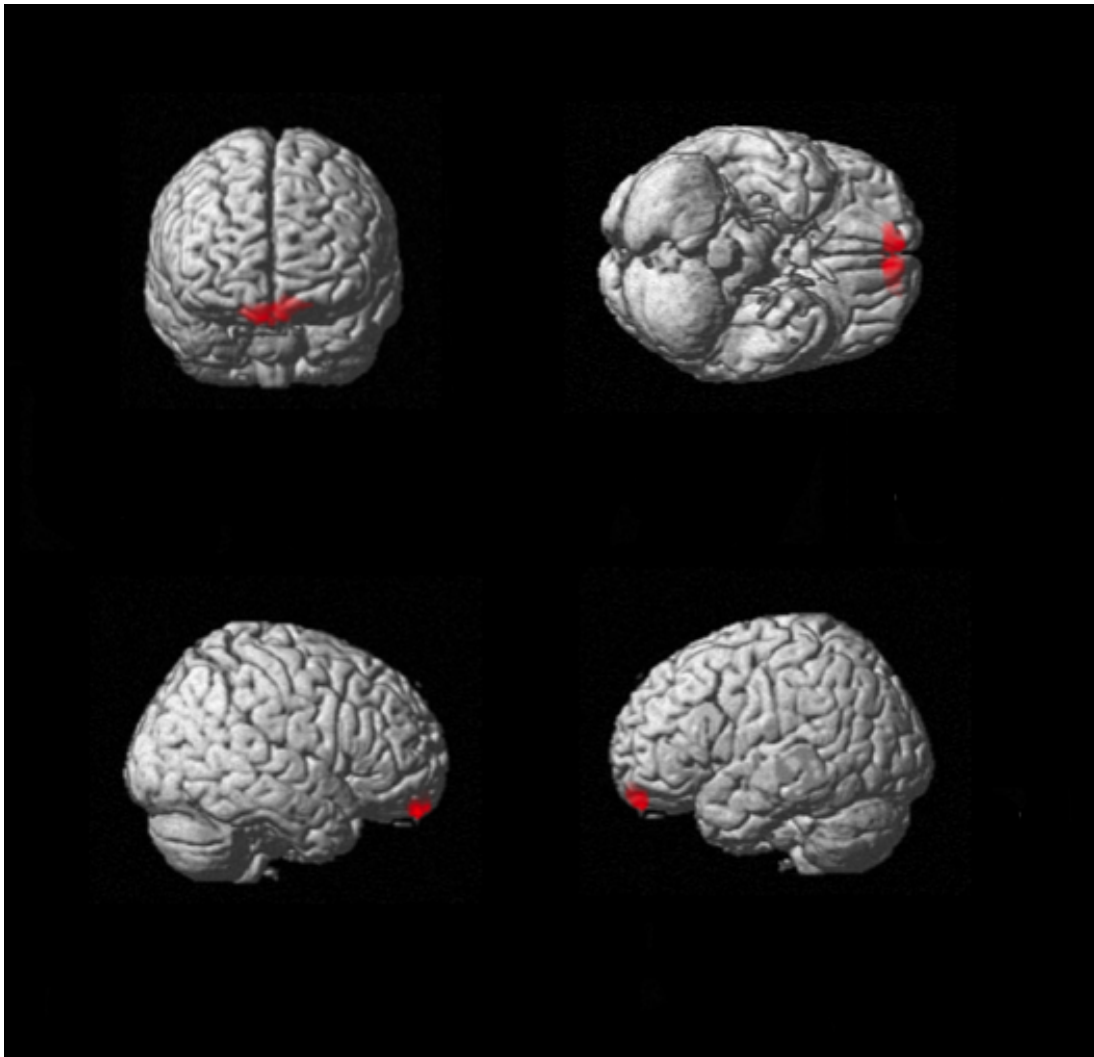


Figure 5. Correlational analysis between the rs-fcMRI strength of the left aHip and the bilateral ventromedial frontal cortex and semantic performance (Boston Naming Test, Pyramid and Palm Tree Test and Similarities Subtest of the WAIS III, $p < 0.05$ FDR corrected at cluster level).



Discussion générale

L'objectif général de la présente thèse était de vérifier les hypothèses qui découlent de l'étude réalisée par La Joie et ses collègues en ce qui concerne les rôles différentiels de l'hippocampe antérieur versus postérieur dans la mémoire épisodique et sémantique, et les conséquences de leurs atteintes dans la maladie d'Alzheimer et la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive. Les objectifs spécifiques des deux études de la thèse étaient 1) d'identifier le patron d'atrophie associé à la vsAPP et la MA ainsi que les différences à ce niveau basées sur des études anatomiques antérieures et 2) d'investiguer l'effet de la vsAPP sur les patrons de connectivité fonctionnelle de l'hippocampe antérieur versus postérieur. Pour ce faire, nous avons réalisé, dans un premier temps, une méta-analyse basée sur des études antérieures qui ont utilisé comme technique la morphométrie par voxels afin de quantifier l'atrophie cérébrale de matière grise. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au repos afin d'investiguer et de comparer les patrons de connectivité fonctionnelle de l'hippocampe chez 11 contrôles et 12 patients avec svPPA.

Dans les sections suivantes, les contributions scientifiques de la thèse seront discutées. Par la suite, les limites des deux projets ainsi que les perspectives futures seront abordées. Finalement, des conclusions générales seront présentées.

Contributions scientifiques des deux articles

Article 1 : Dissociation antéro-postérieure dans la MA et la vsAPP

Dans la première étude, nous nous attendions à observer un patron différent d'atrophie hippocampique dans la vsAPP et la MA. En effet, nous nous attendions à observer, à travers les études, une atrophie de l'hippocampe antérieur unique et plus marquée dans la vsAPP que dans la MA (La Joie et al., 2014). Nous nous attendions également à observer une atrophie au niveau de l'hippocampe postérieur dans la MA. Il était également attendu d'observer une atrophie au niveau du cortex temporal antérieur latéral dans la vsAPP et du gyrus parahippocampique, de l'amygdale, du cortex temporo-pariétal, du cortex cingulaire postérieur, du précuneus, du cortex cingulaire et des cortex frontaux associatifs dans la MA, considérant les régions anatomiques distinctes qui sont atteintes dans les deux maladies.

La première étude a permis de montrer, à travers la réalisation d'une méta-analyse, que les patients atteints de MA et de vsAPP présentent effectivement des patrons différents d'atrophie cérébrale, notamment en ce qui concerne l'hippocampe. Premièrement, l'étude a montré que la MA est caractérisée par un patron d'atrophie impliquant principalement les lobes temporaux médians, incluant les hippocampes (partie antérieure et postérieure). Des atrophies bilatérales ont également été observées dans le lobe temporal inférieur et moyen, le gyrus angulaire et l'insula. Des atrophies dans le lobe pariétal inférieur gauche, le précuneus, le thalamus, le gyrus frontal inférieur, le cingulum postérieur droit et le gyrus fusiforme ont également été mises en lumière chez le groupe atteint de MA. Les patients atteints de vsAPP ont montré, quant à eux, un patron d'atrophie impliquant, de façon bilatérale, le lobe temporal antérieur et l'hippocampe antérieur principalement. On retrouve également chez ce groupe de

l'atrophie dans le gyrus fusiforme et l'insula droit, ce qui est compatible avec la littérature antérieure (Brambati et al., 2009; Rosen et al., 2002).

Bien que les résultats corticaux de la méta-analyse semblent confirmer la tendance observée dans les études d'imagerie structurale précédentes (Lehmann et al., 2010), les résultats concernant l'atrophie hippocampique semblent fournir de nouvelles informations importantes. En effet, les résultats ont révélé que non seulement les patients atteints de MA mais aussi les patients atteints de vsAPP présentent une atrophie hippocampique bilatérale. Plus important encore, les résultats ont montré que chez les patients avec vsAPP, l'atrophie est principalement limitée à la partie antérieure de l'hippocampe, alors que chez les patients avec MA, une atrophie plus globale impliquant les parties antérieure et postérieure de l'hippocampe est observée. Les comparaisons directes des foyers identifiés dans les études comparant les patients MA et les contrôles par rapport à ceux comparant les patients vsAPP et les contrôles (MA vs CTR < vsAPP vs CTR) ont indiqué que l'hippocampe postérieur, à gauche comme à droite, était plus atrophié chez les patients atteints de MA que chez ceux atteints de vsAPP. Outre l'hippocampe, l'atrophie est plus prononcée, chez les patients atteints de MA comparativement aux patients atteints de vsAPP, dans le précuneus postérieur gauche. En revanche, les comparaisons directes des foyers identifiés dans les études comparant les patients vsAPP et les contrôles par rapport à celles comparant les patients MA et les contrôles (vsAPP vs CTR < MA vs CTR) n'indiquaient aucune différence au niveau de l'hippocampe, mais une atrophie bilatérale plus sévère dans le lobe temporal antérieur latéral a été notée. Aucun effet de latéralité au niveau de l'atrophie hippocampique n'a été observé chez les patients atteints de MA et de vsAPP.

Finalement, les résultats de la première étude fournissent des preuves critiques que les deux maladies sont caractérisées par une atrophie bilatérale de l'hippocampe. Cependant, l'atrophie de l'hippocampe est limitée à la partie antérieure dans la vsAPP, alors qu'elle est plus globale (atrophie antérieure et postérieure) dans la MA. Par ailleurs, lorsqu'on compare les deux groupes, les patients avec MA montrent significativement plus d'atrophie dans la partie postérieure que le groupe de patients avec vsAPP. Bien que certaines études antérieures aient suggéré une dissociation entre l'atrophie hippocampique antérieure et postérieure dans les deux maladies, ce résultat n'a pas été systématiquement reproduit dans d'autres études. En effet, des résultats incohérents ont été obtenus au sein des études qui ont directement comparé le volume hippocampique chez les deux populations cliniques. Alors que certaines études rapportent une atrophie de l'hippocampe antérieur plus sévère ou une asymétrie antéro-postérieure plus sévère dans la vsAPP par rapport à la MA (Chan et al., 2001; Galton et al., 2001; La Joie et al., 2013), ces résultats n'ont pas été reproduit dans d'autres études (Barnes et al., 2006; Davies et al., 2004; Lehmann et al., 2010; Nestor et al., 2006). Les résultats de toutes les études qui ont comparé le volume hippocampique dans la MA et la vsAPP sont présentés dans le tableau 6 de l'article 1.

Par ailleurs, on retrouve dans la littérature un manque de preuve claire que l'hippocampe postérieur est plus atrophié dans la MA que dans la vsAPP. En fait, l'hypothèse selon laquelle les lésions différentielles des hippocampes antérieur et postérieur pourraient être associées à des différences cognitives entre la vsAPP et la MA repose sur l'observation que les parties antérieure et postérieure de l'hippocampe sont impliquées dans différents systèmes de mémoire. Cette hypothèse, initialement proposée par Ranaganath & Richey (2012), a été appuyée par une série d'études indépendantes. Par exemple, des données convergentes issues

d'études en IRMf au repos sur des sujets sains ont démontré que la partie antérieure de l'hippocampe est impliquée dans le système de mémoire sémantique (Kahn, Andrews-Hanna, Vincent, Snyder, & Buckner, 2008; La Joie et al., 2014). De telles études ont également inclus les lobes temporaux antérieurs dans ce système. En revanche, le système de mémoire épisodique semble impliquer les régions cérébrales médianes postérieures, dont l'hippocampe, ainsi que les thalami (Kahn, Andrews-Hanna, Vincent, Snyder, & Buckner, 2008; La Joie et al., 2014). Sur la base de ces preuves, les patients atteints de vsAPP devraient présenter une atrophie moins sévère de la partie postérieure de l'hippocampe, ce qui expliquerait la préservation de la mémoire épisodique au cours des premiers stades de la maladie. Cependant, des études antérieures n'ont pas réussi à mettre en lumière ce phénomène, probablement parce que la plupart des études en imagerie structurelle, en particulier celles impliquant des patients atteints de vsAPP, n'ont pas suffisamment de puissance statistique, la taille des échantillons variant généralement entre 10 et 20 patients. Notre méta-analyse, en regroupant différentes études, a démontré que l'atrophie de l'hippocampe dans la svPPA est limitée à la partie antérieure de l'hippocampe et que le patron d'atrophie retrouvé dans la MA se caractérise par une atrophie postérieure plus sévère que celle observée dans la vsAPP.

De plus, dans notre étude, une atrophie comparable de l'hippocampe antérieur a été observée chez les patients atteints de vsAPP par rapport à ceux atteints de MA. Ce résultat n'est pas surprenant d'un point de vue cognitif, car il est de plus en plus admis que des déficits sémantiques peuvent être présents chez les patients atteints de MA même durant les premiers stades de la maladie (Chertkow & Bub, 1990; Grossman, Robinson, Biassou, White-Devine, & D'Esposito, 1998; Joubert et al., 2010; G. M. McKhann et al., 2011). Certains auteurs ont même suggéré que des déficits subtils de la mémoire sémantique pouvaient être observés

jusqu'à plusieurs années avant l'apparition de la maladie (Wilson, Leurgans, Boyle, & Bennett, 2011).

Bien que les résultats actuels soient compatibles avec l'hypothèse de dissociation antéro-postérieure, ils sont également compatibles avec l'hypothèse que les déficits épisodiques observés dans la MA ne sont pas déterminés par l'atrophie hippocampique uniquement, mais aussi par l'atrophie de d'autres régions cérébrales (Nestor et al., 2006). Plus précisément, selon Nestor et ses collègues (2006), l'atteinte de la mémoire épisodique dans la MA ne serait pas causée uniquement par la dégénérescence de l'hippocampe mais également par celle des corps mammillaires, du thalamus dorsomédial et postérieur, ainsi que du gyrus cingulaire. Dans une étude précédente, les auteurs ont également noté un hypométabolisme du précuneus chez des patients atteints de MA (Nestor, Fryer, Smielewski, & Hodges, 2003). De manière constante, dans notre méta-analyse, nous avons observé que les patients atteints de MA présentaient un patron d'atrophie incluant, entre autres, le thalamus et le précuneus. Ces régions n'étaient pas atrophiées chez les patients atteints de vsAPP. De plus, les comparaisons des foyers identifiés dans les études comparant les patients atteints de MA et les contrôles et ceux comparant les patients atteints de vsAPP et les contrôles ont révélé une atrophie plus sévère du précuneus gauche dans la MA. Par ailleurs, les patients atteints de vsAPP ont montré une atrophie plus sévère dans le cortex temporal antérieur latéral. Cette région joue un rôle clé dans le réseau de mémoire sémantique (Patterson et al., 2007). De façon générale, les résultats de cette étude soutiennent l'hypothèse selon laquelle les symptômes cognitifs observés dans les maladies neurodégénératives découlent d'une déconnexion dans les réseaux qui soutiennent les fonctions cognitives comme la mémoire épisodique et sémantique, et ne

sont donc pas le résultat d'atrophies focales (Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009).

Ayant cette notion en tête, nous nous sommes ensuite intéressés aux connections fonctionnelles entre l'hippocampe antérieur et postérieur afin de vérifier si les deux sous-régions sont effectivement impliquées différemment dans le réseau soutenant la mémoire épisodique versus sémantique. Nous avons choisi de nous attarder non seulement à des participants âgés en santé, mais également à des patients atteints de vsAPP, afin de vérifier si l'hippocampe antérieur versus postérieur sont atteints (déconnectés) de façon différente au sein des deux réseaux de mémoire à long terme. Les résultats de la méta-analyse ayant montré une dissociation hippocampique antéro-postérieure plus claire dans la svPPA que dans la MA, nous avons préféré nous attarder seulement au premier groupe. À noter que nous avons utilisé les résultats de la méta-analyse comme régions d'intérêt dans la seconde étude. En effet, la coordonnée du centre de la sphère de la région d'intérêt de l'hippocampe antérieur représente le niveau maximal d'atrophie hippocampique obtenu dans la méta-analyse entre les patients atteints de vsAPP comparativement aux contrôles. De plus, la coordonnée du centre de la sphère de la région d'intérêt de l'hippocampe postérieur représente le niveau maximal d'atrophie hippocampique entre les patients atteints de MA versus de vsAPP.

Article 2 : La vsAPP comme syndrome de déconnexion

Dans la seconde étude, nous nous attendions à observer deux patrons différents de connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieur versus postérieur et le reste du cerveau chez les contrôles, ainsi qu'une réduction de la connectivité entre l'hippocampe antérieur et les autres régions impliquées dans le réseau sémantique chez le groupe vsAPP. Chez les

contrôles, il était attendu d'observer un patron de connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieure et le lobe temporal antérieur et latéral ainsi que le cortex préfrontal ventromédian. En ce qui a trait à l'hippocampe postérieur, il était attendu que celui-ci montre un patron de connectivité fonctionnelle avec le cortex cingulaire antérieur et postérieur, le cuneus et précuneus, ainsi que le thalamus. Chez les patients atteints de vsAPP, nous nous attendions à observer une diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieure et les lobes temporaux antérieurs, considérant leur rôle dans la mémoire sémantique (Simmons & Martin, 2009). En ce qui concerne l'hippocampe postérieur chez le groupe atteint de vsAPP, nous nous attendions à retrouver le même patron de connectivité que chez les contrôles.

À travers l'analyse de neuroimagerie, nous avons montré, conformément aux études précédentes, que les personnes âgées en santé présentaient effectivement des réseaux de connectivité fonctionnelle différents ancrés dans l'hippocampe antérieur versus postérieur. L'hypothèse selon laquelle l'hippocampe antérieur et postérieur sont impliqués différemment dans des réseaux cérébraux anatomiques et fonctionnels a été démontré chez les humains et les animaux, à l'aide de différentes approches méthodologiques comme l'IRMf au repos, l'électroencéphalographie (EEG) ainsi que la tractographie par dissection (Blum, Habeck, Steffener, Razlighi, & Stern, 2014; Damoiseaux, Viviano, Yuan, & Raz, 2016; Persson, Stening, Nordin, & Soderlund, 2018). De plus, une revue de la littérature récente (Poppenk et al., 2013) a montré que l'hippocampe antérieur serait principalement connecté au lobes temporaux antérieurs et latéraux ainsi qu'au cortex préfrontal ventromédian. L'hippocampe postérieur serait plutôt connecté, fonctionnellement et anatomiquement, au cortex cingulaire antérieur et postérieur, au cuneus, précuneus et au thalamus. Notre étude offre un support

additionnel à ce modèle, à l'aide de l'IRMf au repos. En fait, chez un groupe d'ânés en bonne santé cognitive, nous avons observé que l'hippocampe antérieur est connecté à des régions frontales et temporales, incluant les lobes temporaux antérieurs et latéraux ainsi que le cortex frontal (surtout le gyrus frontal inférieur). De plus, nous avons trouvé que l'hippocampe postérieur est principalement connecté au précuneus, au thalamus, au cingulum et au cortex frontal (surtout le gyrus orbital). Nos résultats, ainsi que ceux d'études précédentes ayant utilisé l'IRMf au repos chez des personnes âgées en santé (voir Poppenk et al., 2013 pour une revue complète de la littérature), offrent un support majeur à l'hypothèse d'une spécialisation hippocampique fonctionnelle sous un axe antéro-postérieure, avec un réseau plus pariétal postérieur impliquant l'hippocampe postérieur, et un réseau plus frontal/temporal impliquant l'hippocampe antérieur. Ces deux réseaux se chevauchent avec les réseaux supportant la mémoire épisodique et sémantique. En fait, le réseau de la mémoire épisodique inclut les lobes temporaux médians (Henson, 2005) ainsi que des régions pariétales et frontales (Dickerson & Eichenbaum, 2010). En revanche, le système sémantique fait surtout appel aux lobes temporaux antérieurs et à des régions frontales (Whitwell & Josephs, 2012).

Comme prévu, l'analyse du patron de connectivité fonctionnelle des patients atteints de vsAPP a révélé un réseau moins étendu de connectivité fonctionnelle ancré à la fois dans l'hippocampe antérieur gauche et droit. Ce résultat permet de confirmer directement la vulnérabilité des réseaux de connectivité intrinsèque ancrés dans l'hippocampe antérieur. D'autres études avaient déjà supporté de façon convaincante cette hypothèse, mais grâce à des preuves plus indirectes. Entre autres, La Joie et ses collègues (2014) avaient montré une diminution du métabolisme régional chez un groupe de patients avec vsAPP dans des régions qui sont fonctionnellement connectées à l'hippocampe antérieur chez des sujets sains (La Joie

et al., 2014). De plus, de façon cohérente avec notre hypothèse, le groupe de régions qui montre une connectivité fonctionnelle diminuée avec l'hippocampe antérieur se chevauche avec le réseau de régions qui a été précédemment associé au système de mémoire sémantique (Binder & Desai, 2011). Dans notre étude, nous avons mis en lumière une connectivité fonctionnelle diminuée entre l'hippocampe antérieur gauche et les régions anatomiques suivantes : le gyrus angulaire gauche, le cortex frontal ventromédian gauche et droit et le gyrus temporal antérieur gauche (partie médiane et supérieure). Ces régions ont toutes été associées au réseau de mémoire sémantique dans une récente méta-analyse (Binder & Desai, 2011). L'hippocampe antérieur droit a montré une diminution de la connectivité fonctionnelle avec le gyrus frontal gauche uniquement (partie médiane supérieure). Une méta-analyse combinant 120 études de neuroimagerie fonctionnelle s'intéressant aux processus sémantiques a permis de démontrer une association entre l'activation du cortex frontal dorsomédian, incluant le gyrus frontal supérieur médian, et les processus sémantiques (Binder et al., 2009). Le rôle spécifique de cette région dans les processus sémantiques est peu connu. Certains auteurs suggèrent un rôle clé de cette région dans le rappel d'informations en lien avec une tâche, i.e. récupération « top-down » d'informations sémantiques pour résoudre une tâche (Binder & Desai, 2011). Globalement, ces résultats confirment que la vsAPP touche principalement la connectivité entre l'hippocampe antérieur et le réseau sémantique. De façon congruente avec cette affirmation, nous avons observé que la sévérité de la diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieur gauche et le cortex préfrontal ventromédian bilatéral est corrélée avec la sévérité des déficits de mémoire sémantique lors de l'évaluation cognitive. Des études antérieures supportent les résultats de l'analyse corrélacionnelle. En effet, le rôle du cortex préfrontal ventromédian (CPvm) dans le système de mémoire

sémantique a été mis en lumière (Binder & Desai, 2011). De façon plus spécifique, une étude récente en IRMf a montré, chez des participants jeunes et en santé, que le CPvm et l'hippocampe antérieur contribuent à la généralisation de concepts en représentant l'information catégorique abstraite (Bowman & Zeithamova, 2018), cette étape étant un processus nécessaire pour la représentation sémantique de concepts. De plus, une récente étude en IRMf au repos, ayant inclus les données de 1000 sujets dans une méta-analyse, a montré que l'activité de l'hippocampe antérieur corrèle avec celle du CPvm (Zeidman & Maguire, 2016), ce qui confirme que ces deux régions sont fonctionnellement reliées. En conclusion, ces études offrent un support critique aux hypothèses de l'implication du CPvm dans le réseau de mémoire sémantique et de sa connection fonctionnelle avec l'hippocampe antérieur. Finalement, de façon congruente avec la littérature qui s'est penchée sur l'asymétrie des atteintes dans la vsAPP, nos résultats montrent que la vsAPP touche principalement l'hémisphère gauche, ce qui est congruent avec son rôle dans des tâches sémantiques verbales. Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que la déconnection fonctionnelle de l'hippocampe antérieur, principalement le gauche, pourrait être un biomarqueur *in vivo* très prometteur pour caractériser la vsAPP.

Contributions scientifiques générales de la thèse

Confirmation du modèle théorique de dissociation antéro-postérieure dans les deux maladies

La présente thèse permet donc de confirmer le modèle théorique proposé par La Joie et ses collègues en 2014 concernant la spécialisation fonctionnelle de l'hippocampe sous un axe antéro-postérieur en lien avec la mémoire sémantique et épisodique. Ceux-ci avaient émis

l'hypothèse que si la partie antérieure est reliée aux régions soutenant le réseau sémantique et que la partie postérieure est reliée aux régions soutenant le réseau épisodique, des patients atteints de troubles cognitifs qui ciblent spécifiquement ces deux réseaux de mémoire à long terme présenteraient des atteintes différentielles dans la partie antérieure versus postérieure de l'hippocampe. Par contre, ils n'avaient jamais testé cette hypothèse chez des patients. Notre méta-analyse a permis de recueillir et quantifier un nombre énorme de données de neuroimagerie structurale sur des patients atteints de MA et de vsAPP, et l'étude en connectivité fonctionnelle a permis préciser la déconnexion entre l'hippocampe et le reste du cerveau dans la vsAPP. Grâce à ces deux projets, nous pouvons avec assurance confirmer la théorie initialement proposée par La Joie et ses collègues. De plus, la présente thèse met en évidence l'importance de s'attarder aux sous-parties qui composent l'hippocampe au lieu de seulement quantifier son volume total.

Pistes de réflexion en lien avec les critères diagnostiques de la MA et la vsAPP

En contexte clinique, les critères diagnostiques généralement utilisés pour les troubles neurocognitifs majeurs (TNC) sont ceux proposés par le DSM-5. Ceux-ci incluent la mise en évidence d'un déclin cognitif dans un ou plusieurs domaines intellectuels, un déclin de l'autonomie, la mise en évidence que le trouble se présente en dehors d'un épisode de délirium et l'exclusion des autres causes possibles doit être réalisée. Ensuite, l'étiologie du TNC doit être spécifiée. En ce qui concerne le TNC dû à la MA, plusieurs biomarqueurs permettant de soutenir le diagnostic de la maladie sont mis en lumière, notamment l'atrophie de l'hippocampe observée à l'IRM anatomique. Par contre, en ce qui concerne les biomarqueurs inclus lorsque l'étiologie est plutôt la dégénérescence lobaire fronto-temporale

(frontotemporal lobar degeneration ; FTLD), les biomarqueurs ne comprennent pas une atrophie hippocampique. Dans la section où sont discutés les marqueurs diagnostiques associés à la condition, on parle d'atrophie bilatérale des régions temporales médianes, inférieures, antérieures, et prédominantes dans l'hémisphère gauche, chez les patients atteints de la variante sémantique du TNC fronto-temporal (synonyme du terme vsAPP). La présente thèse a permis de valider que l'atrophie hippocampique est bel et bien présente dans la MA, mais qu'elle n'est pas spécifique à cette maladie puisqu'elle est également présente dans la vsAPP, et ce même dans des stades légers de l'affection. La question qui se pose alors est la suivante : Devrait-on mettre de l'avant l'atrophie hippocampique en tant que biomarqueur dans la vsAPP ? Il est souvent admis que l'atrophie, prédominante à gauche, des lobes temporaux antérieurs et latéraux est généralement suffisante pour supporter le diagnostic de la vsAPP. Mais que fait-on lorsque les symptômes cliniques et l'atrophie volumétrique sont moins clairs ? Par exemple, que fait-on lorsqu'un patient présente de façon prédominante des troubles sémantiques, mais qu'il démontre tout de même des faiblesses épisodiques majeures et qu'à l'imagerie une atrophie temporale antérieure/médiane corticale et sous-corticale est observée ? La présente thèse démontre clairement que l'utilisation de l'atrophie hippocampique comme biomarqueur « signature » de la MA devrait être considérée avec précaution puisqu'elle est également présente dans la vsAPP, et ce même à des stades légers de l'affection.

De plus, la présente thèse a permis d'ajouter d'autres preuves qui appuient l'hypothèse que les maladies neurodégénératives semblent découler non pas seulement d'atrophies focales, mais bien de déconnexions entre des réseaux neuronaux qui impliquent des régions diffuses dans le cerveau. Il serait donc pertinent de considérer des éléments diagnostiques qui font état des dernières découvertes en ce qui concerne les réseaux cérébraux dans les deux maladies,

tant au niveau structurel (ex : avec la tractographie) qu'au niveau fonctionnel (ex : avec la connectivité fonctionnelle). Il est évident qu'au niveau clinique il est peu réaliste pour l'instant d'espérer que ces technologies puissent être implantées dans tout le système médical de façon homogène, mais les techniques automatisées sont de plus en plus faciles et rapides d'accès, ce qui laisse croire qu'elles pourraient être prochainement utilisées dans des contextes cliniques.

Finalement, tant au niveau des connexions cérébrales qu'au niveau de l'atrophie hippocampique, il serait intéressant de porter attention à cette structure sous un axe antéro-postérieur. Malgré que les résultats de la présente thèse ne permettent pas de montrer une parfaite causalité entre l'atrophie/la déconnexion de la partie postérieure et la MA, elle démontre clairement l'implication de la partie antérieure dans la vsAPP.

Précision du rôle de l'hippocampe dans la cognition

Finalement, la présente thèse permet indirectement de préciser le rôle de l'hippocampe dans la cognition. En effet, puisque nous avons montré que la partie antérieure est affectée de façon isolée dans la vsAPP, et que ceux-ci ne présentent pas de troubles épisodiques aussi majeurs que dans la MA, il est très plausible que cette sous-partie de l'hippocampe soit directement impliquée dans la mémoire sémantique. De plus, nous avons observé, chez les patients avec vsAPP, que la sévérité de la diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe antérieur gauche et le cortex préfrontal ventromédian bilatéral est corrélée avec la sévérité des déficits de mémoire sémantique lors de l'évaluation cognitive. Cela renforce donc l'hypothèse du lien entre l'hippocampe antérieur et la mémoire sémantique. Nous avons également montré, chez des participants âgés en santé, que la partie antérieure est directement connectée aux autres régions impliquées dans le réseau sémantique. En ce qui concerne la

partie postérieure de l'hippocampe, les résultats sont un peu moins clairs. En effet, la méta-analyse a montré que les patients atteints de MA présentent une atrophie globale de l'hippocampe, incluant tant la partie antérieure que postérieure de cette région cérébrale. Toutefois, l'étude en connectivité fonctionnelle a tout de même permis de montrer que, chez des sujets en santé, la partie postérieure est reliée aux autres régions impliquées dans la mémoire épisodique, ce qui laisse croire que cette sous-partie fait effectivement partie du réseau épisodique.

Limites et études futures

Dans le cadre de la réalisation de la méta-analyse, nous avons seulement utilisé le moteur de recherche Pubmed afin d'effectuer la recension de la littérature pertinente. Il aurait été pertinent de faire une recension plus exhaustive, en utilisant également d'autres moteurs de recherche comme PsycInfo, Google Scholar et ScienceDirect. Aussi, comme les études recueillies dans la méta-analyse ont été réalisées à différents endroits, les paramètres d'acquisition des images sont hétérogènes. Ceci constitue donc une limite de la méta-analyse. Malgré tout, comme nous avons uniquement inclus des études qui ont utilisé la technique de morphométrie par voxels, nous sommes confiants que l'analyse des données a été réalisée de façon plutôt homogène à travers les sites. De plus, la vsAPP étant une affection rare, les échantillons ont été limités dans les deux études. Notamment, dans la méta-analyse, seulement 13 études ont été incluses dans la comparaison vsAPP-contrôles, et 12 participants atteints de vsAPP ont été recrutés pour la seconde étude. La puissance statistique des deux études a donc probablement été limitée en raison des échantillons réduits. Pour cette raison, des études supplémentaires sur des échantillons plus larges pourraient être utiles afin d'obtenir des

résultats encore plus fidèles. Grâce à une collaboration avec un centre de recherche américain (Memory and Aging Center) qui détient un large échantillon de patients atteints de vsAPP, nous sommes présentement en train de terminer un projet qui vise à comparer un grand échantillon de patients atteints de vsAPP, de MA et de contrôles au niveau de la forme hippocampique et du volume de ses sous-sections. Notre hypothèse est qu'une plus grande déformation de la partie antérieure sera observée chez les patients atteints de vsAPP tandis qu'une plus grande déformation de la partie postérieure sera observée chez les patients avec MA. De plus, dans des études futures, il serait très pertinent de s'attarder à la variante droite (asymétrie de l'atrophie cérébrale dans l'hémisphère droit) de la vsAPP, comme nous avons exclus cette variante de la méta-analyse.

Une autre limite de la thèse est le fait qu'il était difficile, dans la seconde étude, d'estimer la sévérité de la maladie dans le groupe de patients. En effet, comme nous n'avions pas accès à des informations concernant la durée approximative de la maladie ou le moment d'apparition des premiers symptômes chez les patients, nous avons utilisé le score au MMSE comme mesure approximative du stade de la maladie. Ceci n'est toutefois pas un outil optimisé pour témoigner de la sévérité de la démence chez ce type de patients.

Une autre limite de la présente thèse est le manque de données claires et précises concernant le rôle de l'hippocampe postérieur dans la mémoire épisodique et son effet sur les patients atteints de MA. Dans des études futures, il serait intéressant de comparer les connexions fonctionnelles de l'hippocampe entre des patients atteints de vsAPP et de MA. Une étude antérieure (Zhou et al., 2010) a montré, chez un groupe de patients atteints de MA, une déconnexion fonctionnelle dans l'hippocampe postérieur mais pas antérieur, et ce à l'intérieur du réseau de mode par défaut. Toutefois, aucune étude ne s'est attardée à comparer

directement un groupe atteint de MA versus de vsAPP. Il serait également pertinent de faire des corrélations entre les données de neuroimagerie et les tests cognitifs, ou d'utiliser l'IRMf durant des tâches cognitives faisant appel à la mémoire épisodique ou sémantique. Ceci permettrait de vérifier directement l'apport différentiel de la partie antérieure versus postérieure de l'hippocampe dans la cognition. Par contre, une problématique actuelle associée aux tâches mnésiques épisodiques et sémantiques est qu'elles sont bien souvent « impures » et font donc appel aux deux systèmes de mémoire de façon simultanée (Tulving & Markowitsch, 1998). Grâce à une collaboration avec le Sheldon Memory Lab (Université McGill), un projet qui vise à tester des tâches sémantiques et épisodiques plus spécifiques sur un grand échantillon de patients atteints de vsAPP est actuellement en phase de planification. Cette étude nous permettra donc de vérifier plus précisément à quel niveau les patients atteints de vsAPP présentent ou non des difficultés sémantiques versus épisodiques.

Enfin, puisque nous avons montré une dissociation antéro-postérieure au niveau de la connectivité fonctionnelle cérébrale, il serait également pertinent de vérifier si cette même dissociation est observée avec une technique de connectivité structurelle comme la tractographie. Ce projet permettrait non seulement de vérifier le niveau de congruence entre les deux techniques, mais également de vérifier l'intégrité des fibres de matière blanche dans les deux populations étudiées.

Conclusions

Pour conclure, nos études fournissent des preuves solides qui supportent l'hypothèse d'une spécialisation fonctionnelle de l'hippocampe selon un axe antéro-postérieur. Plus précisément, nos résultats confirment l'hypothèse que la vsAPP et la MA ciblent des sous-

régions distinctes, tant au niveau de l'atrophie que de la connectivité fonctionnelle avec le reste du cerveau, et que cette dissociation antéro-postérieure pourrait expliquer les différents profils cliniques observés. Nos recherches fournissent de nouvelles informations essentielles concernant le rôle de l'hippocampe et mettent en évidence l'apport des analyses plus détaillées qui permettent d'investiguer les sous-divisions de l'hippocampe contrairement aux analyses de volumétrie globale. La présente thèse met également en lumière l'importance de ne pas seulement quantifier les atrophies focales présentées par les patients atteints de neurodégénérescence, mais également d'investiguer plus en profondeur les connexions, autant fonctionnelles qu'anatomiques, au sein des vastes réseaux neuronaux qui sont touchés dans ces maladies.

Références

- Adlam, A. L., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2009). "I remember it as if it were yesterday": memory for recent events in patients with semantic dementia. *Neuropsychologia*, *47*(5), 1344-1351. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.029
- Adlam, A. L., Patterson, K., Rogers, T. T., Nestor, P. J., Salmond, C. H., Acosta-Cabronero, J., & Hodges, J. R. (2006). Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain*, *129*(Pt 11), 3066-3080. doi:10.1093/brain/awl285
- Allen, G., Barnard, H., McColl, R., Hester, A. L., Fields, J. A., Weiner, M. F., . . . Cullum, C. M. (2007). Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, *64*(10), 1482-1487. doi:10.1001/archneur.64.10.1482
- Barnes, J., Whitwell, J. L., Frost, C., Josephs, K. A., Rossor, M., & Fox, N. C. (2006). Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol*, *63*(10), 1434-1439. doi:10.1001/archneur.63.10.1434
- Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci*, *15*(11), 527-536. doi:10.1016/j.tics.2011.10.001
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, *19*(12), 2767-2796. doi:10.1093/cercor/bhp055
- Blum, S., Habeck, C., Steffener, J., Razlighi, Q., & Stern, Y. (2014). Functional connectivity of the posterior hippocampus is more dominant as we age. *Cogn Neurosci*, *5*(3-4), 150-159. doi:10.1080/17588928.2014.975680

- Bowman, C. R., & Zeithamova, D. (2018). Abstract Memory Representations in the Ventromedial Prefrontal Cortex and Hippocampus Support Concept Generalization. *J Neurosci*, *38*(10), 2605-2614. doi:10.1523/JNEUROSCI.2811-17.2018
- Bozeat, S., Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Garrard, P., & Hodges, J. R. (2000). Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, *38*(9), 1207-1215.
- Brambati, S. M., Rankin, K. P., Narvid, J., Seeley, W. W., Dean, D., Rosen, H. J., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2009). Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: a tensor-based morphometry study. *Neurobiol Aging*, *30*(1), 103-111. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.014
- Chan, D., Fox, N. C., Scahill, R. I., Crum, W. R., Whitwell, J. L., Leschziner, G., . . . Rossor, M. N. (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, *49*(4), 433-442.
- Chang, F., Patel, T., & Schulz, M. E. (2015). The "Rising Tide" of dementia in Canada: What does it mean for pharmacists and the people they care for? *Can Pharm J (Ott)*, *148*(4), 193-199. doi:10.1177/1715163515588107
- Chen, Y., Chen, K., Ding, J., Zhang, Y., Yang, Q., Lv, Y., . . . Han, Z. (2017). Brain Network for the Core Deficits of Semantic Dementia: A Neural Network Connectivity-Behavior Mapping Study. *Front Hum Neurosci*, *11*, 267. doi:10.3389/fnhum.2017.00267
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*, *113* (Pt 2), 397-417. doi:10.1093/brain/113.2.397
- Chetelat, G., & Baron, J. C. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, *18*(2), 525-541.

- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207-210. doi:10.1126/science.7414331
- Cohn, L. D., & Becker, B. J. (2003). How meta-analysis increases statistical power. *Psychol Methods*, *8*(3), 243-253. doi:10.1037/1082-989X.8.3.243
- Czarnecki, K., Duffy, J. R., Nehl, C. R., Cross, S. A., Molano, J. R., Jack, C. R., Jr., . . . Boeve, B. F. (2008). Very early semantic dementia with progressive temporal lobe atrophy: an 8-year longitudinal study. *Arch Neurol*, *65*(12), 1659-1663. doi:10.1001/archneurol.2008.507
- Damoiseaux, J. S., Viviano, R. P., Yuan, P., & Raz, N. (2016). Differential effect of age on posterior and anterior hippocampal functional connectivity. *Neuroimage*, *133*, 468-476. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.03.047
- Davies, R. R., Graham, K. S., Xuereb, J. H., Williams, G. B., & Hodges, J. R. (2004). The human perirhinal cortex and semantic memory. *Eur J Neurosci*, *20*(9), 2441-2446. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03710.x
- Davies, R. R., Halliday, G. M., Xuereb, J. H., Kril, J. J., & Hodges, J. R. (2009). The neural basis of semantic memory: evidence from semantic dementia. *Neurobiol Aging*, *30*(12), 2043-2052. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.005
- Desgranges, B., Matuszewski, V., Piolino, P., Chetelat, G., Mezenge, F., Landeau, B., . . . Eustache, F. (2007). Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging*, *28*(12), 1904-1913. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.006

- Deweer, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., . . . Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(5), 590-597. doi:10.1136/jnnp.58.5.590
- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 86-104. doi:10.1038/npp.2009.126
- Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2005). Neuroimaging biomarkers for clinical trials of disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *NeuroRx*, 2(2), 348-360. doi:10.1602/neurorx.2.2.348
- Dubois, B. (2012). [For a new definition of the Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris)*, 168(6-7), 467-468. doi:10.1016/j.neurol.2012.03.001
- Dubois, B. (2014). [Letter on the editorial by Gilles Chopart et al. "early diagnosis of Alzheimer's disease: are we too close to the tree to see the forest?"]. *Presse Med*, 43(9), 1026. doi:10.1016/j.lpm.2014.06.002
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Duval, C., Bejanin, A., Piolino, P., Laisney, M., de La Sayette, V., Belliard, S., . . . Desgranges, B. (2012). Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain*, 135(Pt 1), 228-241. doi:10.1093/brain/awr309

- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Jr., Scheltens, P., & Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, *6*(2), 67-77. doi:10.1038/nrneurol.2009.215
- Galton, C. J., Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M. A., Williams, G., Antoun, N., . . . Hodges, J. R. (2001). Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology*, *57*(2), 216-225. doi:10.1212/wnl.57.2.216
- Gerardin, E., Chetelat, G., Chupin, M., Cuingnet, R., Desgranges, B., Kim, H. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage*, *47*(4), 1476-1486. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.036
- Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., . . . Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, *55*(3), 335-346. doi:10.1002/ana.10825
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., . . . Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006-1014. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. (2003). Age-related differences in the functional connectivity of the hippocampus during memory encoding. *Hippocampus*, *13*(5), 572-586. doi:10.1002/hipo.10114
- Grossman, M., Robinson, K., Biassou, N., White-Devine, T., & D'Esposito, M. (1998). Semantic memory in Alzheimer's disease: representativeness, ontologic category, and material. *Neuropsychology*, *12*(1), 34-42.

- Hantke, N., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Breting, L. M., Butts, A., Seidenberg, M., . . . Rao, S. M. (2013). Comparison of semantic and episodic memory BOLD fMRI activation in predicting cognitive decline in older adults. *J Int Neuropsychol Soc*, *19*(1), 11-21. doi:10.1017/S1355617712000951
- Henson, R. (2005). A mini-review of fMRI studies of human medial temporal lobe activity associated with recognition memory. *Q J Exp Psychol B*, *58*(3-4), 340-360. doi:10.1080/02724990444000113
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*, *6*(11), 1004-1014. doi:10.1016/S1474-4422(07)70266-1
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, *115* (Pt 6), 1783-1806. doi:10.1093/brain/115.6.1783
- Hornberger, M., & Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*, *135*(Pt 3), 678-692. doi:10.1093/brain/aws011
- Iaccarino, L., Crespi, C., Della Rosa, P. A., Catricala, E., Guidi, L., Marcone, A., . . . Perani, D. (2015). The semantic variant of primary progressive aphasia: clinical and neuroimaging evidence in single subjects. *PLoS One*, *10*(3), e0120197. doi:10.1371/journal.pone.0120197
- Jenkins, L. J., & Ranganath, C. (2010). Prefrontal and medial temporal lobe activity at encoding predicts temporal context memory. *J Neurosci*, *30*(46), 15558-15565. doi:10.1523/JNEUROSCI.1337-10.2010
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., . . . Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in

mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48(4), 978-988. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019

Kahn, I., Andrews-Hanna, J. R., Vincent, J. L., Snyder, A. Z., & Buckner, R. L. (2008). Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 100(1), 129-139. doi:10.1152/jn.00077.2008

Kahn, I., & Shohamy, D. (2013). Intrinsic connectivity between the hippocampus, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in humans. *Hippocampus*, 23(3), 187-192. doi:10.1002/hipo.22077

Kertesz, A., Jesso, S., Harciarek, M., Blair, M., & McMonagle, P. (2010). What is semantic dementia?: a cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Arch Neurol*, 67(4), 483-489. doi:10.1001/archneurol.2010.55

Kohler, S., Black, S. E., Sinden, M., Szekely, C., Kidron, D., Parker, J. L., . . . Bronskill, M. J. (1998). Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 36(9), 901-914.

La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pelerin, A., . . . Chetelat, G. (2014). Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. *Neuron*, 81(6), 1417-1428. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.026

La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., . . . Chetelat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's

disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin*, 3, 155-162.
doi:10.1016/j.nicl.2013.08.007

Lehmann, M., Douiri, A., Kim, L. G., Modat, M., Chan, D., Ourselin, S., . . . Fox, N. C. (2010). Atrophy patterns in Alzheimer's disease and semantic dementia: a comparison of FreeSurfer and manual volumetric measurements. *Neuroimage*, 49(3), 2264-2274. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.056

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944. doi:10.1212/wnl.34.7.939

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005

Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(1), 130-135. doi:10.1212/wnl.46.1.130

Mesulam, M. M. (2003). Primary progressive aphasia--a language-based dementia. *N Engl J Med*, 349(16), 1535-1542. doi:10.1056/NEJMra022435

Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol*, 47(1), 36-45.

- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., . . . Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546-1554. doi:10.1212/wnl.51.6.1546
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., & Hodges, J. R. (2006). Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage*, *30*(3), 1010-1020. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.008
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Smielewski, P., & Hodges, J. R. (2003). Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, *54*(3), 343-351. doi:10.1002/ana.10669
- Park, K. H., Noh, Y., Choi, E. J., Kim, H., Chun, S., & Son, Y. D. (2017). Functional Connectivity of the Hippocampus in Early- and vs. Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Clin Neurol*, *13*(4), 387-393. doi:10.3988/jcn.2017.13.4.387
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, *8*(12), 976-987. doi:10.1038/nrn2277
- Persson, J., Stening, E., Nordin, K., & Soderlund, H. (2018). Predicting episodic and spatial memory performance from hippocampal resting-state functional connectivity: Evidence for an anterior-posterior division of function. *Hippocampus*, *28*(1), 53-66. doi:10.1002/hipo.22807
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., . . . Kokmen, E. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, *54*(3), 581-587. doi:10.1212/wnl.54.3.581

- Pleizier, C. M., van der Vlies, A. E., Koedam, E., Koene, T., Barkhof, F., van der Flier, W. M., . . . Pijnenburg, Y. (2012). Episodic memory and the medial temporal lobe: not all it seems. Evidence from the temporal variants of frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *83*(12), 1145-1148. doi:10.1136/jnnp-2012-302437
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci*, *17*(5), 230-240. doi:10.1016/j.tics.2013.03.005
- Ranganath, C., & D'Esposito, M. (2001). Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron*, *31*(5), 865-873.
- Rankin, K. P., Gorno-Tempini, M. L., Allison, S. C., Stanley, C. M., Glenn, S., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2006). Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*, *129*(Pt 11), 2945-2956. doi:10.1093/brain/awl254
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, *58*(11), 1615-1621. doi:10.1212/wnl.58.11.1615
- Rohrer, J. D., McNaught, E., Foster, J., Clegg, S. L., Barnes, J., Omar, R., . . . Fox, N. C. (2008). Tracking progression in frontotemporal lobar degeneration: serial MRI in semantic dementia. *Neurology*, *71*(18), 1445-1451. doi:10.1212/01.wnl.0000327889.13734.cd
- Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Goldman, W. P., Perry, R. J., Schuff, N., Weiner, M., . . . Miller, B. L. (2002). Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*, *58*(2), 198-208. doi:10.1212/wnl.58.2.198
- Rugg, M. D., & Vilberg, K. L. (2013). Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Curr Opin Neurobiol*, *23*(2), 255-260. doi:10.1016/j.conb.2012.11.005

- Ryan, L., Cox, C., Hayes, S. M., & Nadel, L. (2008). Hippocampal activation during episodic and semantic memory retrieval: comparing category production and category cued recall. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2109-2121. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.030
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., . . . Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *55*(10), 967-972. doi:10.1136/jnnp.55.10.967
- Schroeter, M. L., & Neumann, J. (2011). Combined Imaging Markers Dissociate Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration - An ALE Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*, *3*, 10. doi:10.3389/fnagi.2011.00010
- Seeley, W. W., Bauer, A. M., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L., Kramer, J. H., Weiner, M., & Rosen, H. J. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, *64*(8), 1384-1390. doi:10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, *62*(1), 42-52. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.024
- Simmons, W. K., & Martin, A. (2009). The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *J Int Neuropsychol Soc*, *15*(5), 645-649. doi:10.1017/S1355617709990348
- Soderlund, H., Black, S. E., Miller, B. L., Freedman, M., & Levine, B. (2008). Episodic memory and regional atrophy in frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychologia*, *46*(1), 127-136. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.003

- Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O. V., . . . Johnson, K. A. (2010). Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*, *12*(1), 27-43. doi:10.1007/s12017-009-8109-7
- Squire, L. R. (1994). Memory and forgetting: long-term and gradual changes in memory storage. *Int Rev Neurobiol*, *37*, 243-269; discussion 285-248.
- Squire, L. R. (2009). The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron*, *61*(1), 6-9. doi:10.1016/j.neuron.2008.12.023
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, J. (1991). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci*, *34*, 259-288. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113720
- Thompson, S. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, *61*(9), 1196-1203. doi:10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *356*(1413), 1505-1515. doi:10.1098/rstb.2001.0937
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, *8*(3), 198-204. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
- Uncapher, M. R., & Wagner, A. D. (2009). Posterior parietal cortex and episodic encoding: insights from fMRI subsequent memory effects and dual-attention theory. *Neurobiol Learn Mem*, *91*(2), 139-154. doi:10.1016/j.nlm.2008.10.011

- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, *277*(5324), 376-380. doi:10.1126/science.277.5324.376
- Whitwell, J. L., & Josephs, K. A. (2012). Recent advances in the imaging of frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *12*(6), 715-723. doi:10.1007/s11910-012-0317-0
- WHO. (2012). Dementia: A public health priority. Retrieved from https://alzheimer.ca/sites/default/files/files/national/external/who_adi_dementia_report_final.pdf
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2011). Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *68*(3), 351-356. doi:10.1001/archneurol.2011.31
- Zeidman, P., & Maguire, E. A. (2016). Anterior hippocampus: the anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nat Rev Neurosci*, *17*(3), 173-182. doi:10.1038/nrn.2015.24
- Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., . . . Seeley, W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(Pt 5), 1352-1367. doi:10.1093/brain/awq075

