



# **Corrélat neuroanatomiques de la dépression gériatrique concomitante au trouble cognitif léger : données en neuroimagerie anatomique**

**Mémoire**

**Jean-François Morin**

**Maîtrise en épidémiologie – épidémiologie clinique**  
Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Jean-François Morin, 2013



## Résumé

**Objectif** Dans le Chapitre 2, une revue narrative a été réalisée pour identifier les réductions volumétriques de l'hippocampe (HC) et du cortex entorhinal (EC). Puis, dans le Chapitre 3, nous avons exploré les différences volumétriques entre le déficit cognitif léger de type amnésique avec symptômes dépressifs (aMCI/D+), le aMCI sans symptômes dépressifs (aMCI/D-) et la dépression gériatrique (LLD).

**Méthode** Nous avons examiné l'atrophie de l'HC et du EC de 16 études réalisées avec des sujets aMCI et 10 études réalisées auprès de patients LLD (Chapitre 2). Dans le cadre du projet pilote dont les résultats sont rapportés dans le Chapitre 3, nous avons constitué trois groupes (aMCI/D+, aMCI/D- et LLD) de six sujets. L'HC et le EC ont été tracés manuellement par un collaborateur expert. Les analyses statistiques (analyse de la variance, analyse de la variance à un facteur, modèle de régression, régression classique et régression de type *bootstrap*) ont été exécutées par un statisticien.

**Résultats** La revue narrative a révélé que la réduction du volume de l'HC était significative dans 92% des études et celle du EC dans 50% des études. Le projet pilote a démontré que l'HC gauche avait un volume davantage réduit dans le aMCI/D- versus la LLD et le aMCI/D+. L'HC droit avait un volume plus petit dans le aMCI/D- en comparaison avec la LLD et le aMCI/D+. Le EC gauche dans le aMCI/D+ avait une valeur moyenne réduite comparativement au EC dans les groupes aMCI/D- et LLD. Enfin, le EC droit apparaissait similaire dans les trois groupes.

**Conclusion** La réduction du volume de l'HC était significative dans presque 100% des études et celle du EC dans 50% des études dans la revue narrative. La perte de volume de l'HC et de l'EC diffère selon le groupe. Une analyse de puissance suggère qu'un plus grand échantillon permettra de confirmer le caractère significatif des différences rapportées dans les résultats. Plusieurs recommandations ont été faites dans le but d'améliorer le design de l'étude en vue d'un projet à plus grande échelle.



## Abstract

**Objectives** First, we sought to identify HC and ERC volume reductions in aMCI and LLD with a narrative review. Second, we explored whether or not there existed differences in terms of HC and EC volume reduction between aMCI/D+, aMCI/D- and LLD.

**Method** We examined the extent of HC and EC atrophy as reported in 16 aMCI and 10 LLD studies. Then, we proceeded to the pilot project. HC and EC were manually traced by an expert and statistical analyses (ANOVA, one-way ANOVA, regression model, classical regression and bootstrap regression) were done by a statistician.

**Results** The narrative review revealed that total HC volume reduction was significant in 92% of aMCI and 50% of LLD studies. The pilot project showed that left HC was considerably smaller in aMCI/D- than in LLD and aMCI/D+. Similarly, right HC was smaller in aMCI/D- than in LLD and aMCI/D+. Left EC had a lower mean value in aMCI/D+ than aMCI/D- and LLD. Right EC appeared to be approximately equal between aMCI/D+, aMCI/D- and LLD.

**Conclusion** Total HC volume reduction was significant in almost 100% of aMCI and 50% of LLD studies of the narrative review. Volume loss of total and lateralized HC in LLD studies seemed fairly similar to that of aMCI studies in terms of percentage. Post hoc power analysis revealed that the number of participants in each group should be increased to detect significant volumetric differences. One of the goals of this pilot project was to provide recommendations in order to improve the design of the research before a larger experiment.



## Avant-propos

C'est dans un contexte professionnel particulier que j'ai entrepris une maîtrise en épidémiologie pour découvrir le monde de la recherche en médecine. Le mémoire qui en résulte est essentiellement constitué de deux articles dont je suis le premier auteur. Le premier article est une revue de littérature narrative qui a été présentée sous forme d'affiche à l'*International Conference on Alzheimer's Disease* en 2010; il a été publié dans la revue *Current Psychiatry Reviews* en 2012 (Volume 8, Numéro 3, pages 208-226). Le second article portant sur mon projet de recherche a été publié dans la revue *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* en 2012 (Volume 2, Numéro 1, pages 573-588).

Je tiens à remercier mes directeurs, Simon Duchesne et Carol Hudon, pour leur supervision et aide dans l'élaboration et la réalisation du projet de recherche ainsi que la rédaction des articles et du mémoire. Je souligne aussi le soutien d'Isabelle Tremblay du *Centre de recherche de l'Institut en santé mentale de Québec* pour le recrutement des participants, et l'équipe du *Laboratoire MEDICS*, notamment David Dubé-Saint-Hilaire et Lynn Maynard pour l'assistance technique ainsi que Abderazzak Mouiha pour l'analyse statistique des résultats. Par ailleurs, je veux mentionner la collaboration de Jens Pruessner et Sandra Pietrantonio de l'*Institut Douglas* pour la segmentation manuelle des structures cérébrales, et l'équipe d'*IRM Québec* pour la réalisation des imageries par résonance magnétique. Enfin, ce projet n'aurait pas pu se réaliser sans la contribution du *Fonds de recherche Québec - Santé* (FRQ-S) et du *Réseau de bio-imagerie du Québec* (RBIQ).

Je veux aussi souligner l'ouverture de Lucie Caron, directrice du programme de résidence en psychiatrie à l'Université Laval, qui m'a libéré du temps afin de rédiger mon mémoire. Par la même occasion, je salue l'aide de Bernard Têtu et Nadine Bédard du programme de maîtrise en épidémiologie - épidémiologie clinique - avec mémoire de l'Université Laval.

Je remercie également mes parents, Francine Beaudoin et Jocelyn Morin, ma sœur, Michèle Morin, qui sont toujours là pour moi ainsi que mes proches et amis pour leurs encouragements et soutien indéfectible. Finalement, sans les judicieux conseils de Yannick Villeneuve de même que son écoute, sa confiance et son amour, je n'aurais pu achever ce travail ardu.





*De la naissance à la mort, de la mort à la naissance,  
nous ne cessons, par le souvenir, par le rêve,  
d'aller comme l'un vers l'autre, à notre propre rencontre,  
alors que croît en nous la distance.*

Gabrielle Roy, *La détresse et l'enchantement*



# Table des matières

Résumé .....	iii
Abstract .....	v
Avant-propos.....	vii
Table des matières .....	xi
Liste des tableaux .....	xv
Liste des figures .....	xvii
Abréviations .....	xix
Chapitre 1 États des connaissances .....	1
1.1 Introduction .....	2
1.2 Le trouble cognitif léger .....	3
1.2.1 La définition .....	3
1.2.2 Les nouveaux critères .....	7
1.2.3 L'évolution des sous-types de trouble cognitif léger .....	8
1.2.4 La présence de symptômes dépressifs .....	9
1.2.5 L'évolution du trouble cognitif léger selon la présence de symptômes dépressifs .....	10
1.2.6 Le concept de trouble cognitif léger amnésique avec ou sans symptômes dépressifs .....	11
1.3 La dépression gériatrique .....	12
1.3.1 La définition .....	12
1.3.2 La présence de symptômes cognitifs dans la dépression gériatrique .....	14
1.3.3 L'évolution de la dépression gériatrique .....	15
1.4 La cognition et la dépression chez la personne âgée .....	16
1.4.1 Le lien entre le trouble cognitif léger de type amnésique et la dépression gériatrique .....	16
1.4.2 Les différences neuropsychologiques entre les deux syndromes .....	17
1.4.3 Les structures du cerveau impliquées dans la mémoire.....	17
1.5 La neuroimagerie .....	20
1.5.1 L'imagerie par résonance magnétique .....	20
1.5.2 L'IRM et la maladie d'Alzheimer .....	21
1.5.3 L'imagerie par résonance magnétique et le trouble cognitif léger .....	21
1.5.4 L'imagerie par résonance magnétique et la dépression gériatrique.....	22
1.5.5 Les liens entre la cognition et la neuroimagerie structurelle .....	22
1.6 La comparaison entre le trouble cognitif léger avec ou sans symptômes dépressifs et la dépression gériatrique .....	23
1.6.1 Le manque d'études neurobiologiques comparatives .....	23
1.7 Objectif et hypothèse .....	25

1.7.1	Objectifs.....	25
1.7.2	Hypothèse.....	25
<b>Chapitre 2 Medial Temporal Lobe Volumes in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Late-Life Depression: Research Synthesis ..... 2</b>		
	RÉSUMÉ.....	29
	ABSTRACT.....	27
	KEYWORDS.....	33
2.1	Introduction.....	35
2.2	Amnesic mild cognitive impairment.....	35
2.3	Late-life depression.....	36
2.4	Neurobiology.....	36
2.5	Method.....	37
2.5.1	Search strategy.....	37
2.5.2	Data extraction.....	38
2.6	Results.....	39
2.6.1	Literature search and study selection.....	39
2.6.2	Demographic characteristics.....	40
2.6.3	Inclusion criteria.....	40
2.6.4	Exclusion criteria.....	41
2.6.5	Technical characteristics.....	42
2.6.6	Hippocampus and entorhinal cortex volumes.....	42
2.6.7	Hippocampus and entorhinal cortex volume differences.....	43
2.7	Discussion.....	44
2.7.1	Summary of findings.....	44
2.7.2	Variability of results.....	45
2.7.3	Technical characteristics.....	46
2.8	CONCLUSION.....	47
	ABBREVIATIONS.....	48
	DISCLOSURES.....	48
	ACKNOWLEDGMENTS.....	48
<b>Chapitre 3 Structural Neuroimaging of Concomitant Depressive Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment : A Pilot Study ..... 65</b>		
	RÉSUMÉ.....	67
	ABSTRACT.....	71
3.1	Introduction.....	73
3.2	Methods.....	76
3.3	Results.....	79
3.4	Discussion.....	80
3.5	Conclusions.....	84
	LIST OF ABBREVIATIONS.....	85
	ACKNOWLEDGEMENTS.....	85

<b>AUTHOR CONTRIBUTIONS</b> .....	<b>85</b>
<b>DISCLOSURE STATEMENT</b> .....	<b>85</b>
<b>Chapitre 4 Conclusion</b> .....	<b>89</b>
<b>4.1 Conclusion</b> .....	<b>91</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>101</b>
<b>Annexe 1 - Attestation de conformité éthique</b> .....	<b>125</b>
<b>Annexe 2 - Formulaire de consentement à la recherche</b> .....	<b>126</b>
<b>Annexe 3 - Grille de contact téléphonique pour le recrutement</b> .....	<b>126</b>



# Liste des tableaux

## Chapitre 1

Tableau 1 - Critères pour identifier le MCI amnésique

Tableau 2 - Critères de MCI dû à la maladie d'Alzheimer selon le *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*

Tableau 3 - Critères d'un épisode dépressif majeur du *DSM-IV-TR*

## Chapitre 2

Tableau 1 - Subjects' demographic characteristics and inclusion/exclusion criteria in aMCI and LLD studies

Tableau 2 - MRI parameters for aMCI and LLD studies

Tableau 3 - Segmentation protocols used in aMCI and LLD studies

Tableau 4 - Hippocampal and entorhinal cortex volumetric measurements at baseline in amnesic mild cognitive impairment and late-life depression subjects

Tableau 5 - Hippocampal and entorhinal cortex volume reduction in amnesic mild cognitive impairment and late-life depression subjects versus control subjects

## Chapitre 3

Tableau 1 - Means ( $\pm$  S.D.) and significance levels of demographic and clinical characteristics of participants

Tableau 2 - Mean ( $\pm$  S.D.) volumes ( $\text{mm}^3$ ) of medial temporal lobe structures of interest

Tableau 3 - Necessary number of subjects to detect a significant difference between groups given an alpha level of 5% and a nominal power of 80%





## Liste des figures

### Chapitre 1

- Figure 1 - Diagramme décisionnel pour le diagnostic du sous-type de MCI. Traduit et adapté de Petersen, *Journal of Internal Medicine*, 2004 (Petersen 2004)
- Figure 2 - Modèle de la trajectoire clinique de la maladie d'Alzheimer. Tiré de Sperling et al, *Alzheimer's & Dementia*, 2011 (Sperling, Aisen et al. 2011)
- Figure 3 - Coupe sagittale du cerveau avec l'hippocampe et le gyrus parahippocampique. Tiré de Zigmond et al. (1999)
- Figure 4 - Dessin du système limbique de Ramon Y Cajal. A : cortex entorhinal, B : cortex sensoriel, C : subiculum, D et E : hippocampe. Tiré de *Textura del sistema nerviosa del hombre y los vertebrados*, 1904, p.1028 Madrid: Nicolas Moya.

### Chapitre 2

- Figure 1 - Boxplots of hippocampus and entorhinal cortex mean volumes (mm<sup>3</sup>)



## Abréviations

**AD:** Alzheimer's disease

**ADNI:** Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

**aMCI:** amnesic Mild cognitive impairment

**aMCI-C:** aMCI – converters

**aMCI/D-:** aMCI without depressive symptoms

**aMCI/D+:** aMCI with depressive symptoms

**aMCI-NC:** aMCI – nonconverters

**aMCI-P:** aMCI – progressors

**aMCI-S:** aMCI – stables

**ANOVA:** analysis of variance

**CAMCOG:** Cambridge Cognitive Examination

**CDR:** Clinical Dementia Rating

**D-NR:** depressed-nonremitted

**D-R:** depressed-remitted

**DSM-IV-TR:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision

**EC:** entorhinal cortex

**ECT:** electroconvulsive therapy

**f:** females

**GDS:** geriatric depression scale

**HC:** hippocampus

**HPA:** hypothalamic–pituitary–adrenal

**IADL:** instrumental activities of daily living

**ICBM:** International Consortium for Brain Mapping

**IRM:** imagerie par résonance magnétique

**LLD:** late-life depression

**LLD E4:** Late-life depression with apoE 4 allele

**LLD no E4:** Late-life depression without apoE 4 allele

**M:** median value

**m:** males

**MA:** maladie d'Alzheimer

**MCI:** mild cognitive impairment

**MMSE:** Mini-Mental State Examination

**MoCA:** Montreal Cognitive Assessment

**MRI:** magnetic resonance imagery

**WMS-R:** Wechsler Memory Scale-Revised



## **Chapitre 1**

### **États des connaissances**

## 1.1 Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est présente dans plus des deux-tiers des démences (Canadian study of health and aging 1994). La maladie se caractérise par une atteinte grave de la mémoire épisodique et de la faculté de penser; elle entraîne également une diminution graduelle de l'autonomie fonctionnelle. Outre les difficultés de mémoire, elle occasionne plusieurs symptômes cognitifs (p.ex., troubles du langage, agnosie, perturbation du jugement), psychologiques (p.ex., dépression, anxiété) et comportementaux (p.ex., apathie, agitation). Selon un rapport publié par la *Société Alzheimer du Canada*, on estime à 500 000 le nombre de Canadiens atteints d'Alzheimer ou d'une maladie menant à une démence apparentée. D'ici une génération, plus de 1 100 000 Canadiens seront affectés par cette maladie, soit 2,8% de la population canadienne. Le fardeau économique cumulatif est estimé à 872 milliards de dollars (*Société Alzheimer du Canada* 2010). Il n'existe pour l'instant aucun traitement médical capable d'arrêter ou renverser l'évolution de la maladie, qui finit par être fatale. À ce jour, seules quelques pharmacothérapies permettent l'atténuation de certains symptômes cognitifs (*Société Alzheimer du Canada* 2010). Des moyens de prévention ou des modalités de traitement devraient être trouvés dans les années à venir (*Société Alzheimer du Canada* 2010).

Au cours des dernières années, la recherche a clairement mis en évidence que la MA se développe sur plusieurs années et qu'avant de recevoir le diagnostic, les personnes âgées traversent une phase préclinique, ensuite prodromique, durant laquelle il est possible d'identifier des symptômes avant-coureurs (Albert, DeKosky et al. 2011). Plusieurs termes et critères diagnostiques ont ainsi été proposés pour décrire, chez les personnes âgées, les syndromes qui se manifestent par des difficultés cognitives légères : déficit mnésique associé à l'âge, déclin cognitif associé à l'âge, déficit cognitif sans démence, et bien d'autres (Panza, Frisardi et al. 2010). Parmi ces syndromes, le plus étudié est sans contredit le trouble cognitif léger (MCI, pour *Mild cognitive impairment*) (Petersen 2004, Gauthier, Reisberg et al. 2006). Cette condition réfère à la présence d'un déficit cognitif chez des sujets sans démence et est associée à plusieurs causes, dont principalement (environ deux-tiers des cas) la MA (Visser, Kester et al. 2006). Le MCI de type amnésique (aMCI) représente par ailleurs un concept valide d'un prodrome de MA (Morris, Storandt et al. 2001). La caractérisation clinique de cette condition a fait l'objet de multiples études. De plus, il a été observé que certaines structures cérébrales, telles que l'hippocampe et le cortex entorhinal, grandement impliquées dans le traitement mnésique de l'information, avaient un volume réduit chez les sujets avec un aMCI. Ces atrophies peuvent aider au diagnostic précoce de la MA chez les personnes âgées.

Dans une perspective de diagnostic précoce de la MA, les troubles cognitifs ont été très largement étudiés et caractérisés. Cependant, les symptômes dépressifs rencontrés chez les personnes âgées présentent aussi un grand intérêt. En effet, la phase prodromique de la MA s'accompagne de multiples manifestations neuropsychiatriques. Dans le MCI, par exemple, 35-75% des personnes présentent de telles manifestations et les plus fréquentes sont la dépression, l'apathie, l'anxiété et l'irritabilité (Apostolova and Cummings 2008). Parmi tous ces symptômes, la dépression est celle qui a reçu le plus d'attention de la part des chercheurs. Parallèlement à la recherche sur le MCI, la dépression gériatrique (LLD, pour *Late-life depression*) a été largement étudiée. La LLD correspond à un épisode dépressif majeur chez une personne âgée. Un déficit cognitif est très souvent associé à ce concept (Butters, Young et al. 2008). La LLD est d'ailleurs associée avec un risque élevé de développer une MA (Jorm 2000, van Reekum, Binns et al. 2005, Ownby, Crocco et al. 2006). En fait, il existe un débat entre les chercheurs à savoir si cette condition clinique constitue un prodrome ou un facteur de risque de la MA (Butters, Young et al. 2008).

Les chercheurs reconnaissent qu'il existe une association importante entre les troubles cognitifs et les symptômes dépressifs. Toutefois, les experts réunis à la conférence *Perspectives on Depression, Mild Cognitive Impairment, and Cognitive Decline* du *National Institute of Mental Health* (NIMH), tenue en 2003, ont fait état du peu d'études comparant le MCI et la LLD (Steffens, Otey et al. 2006). Ces experts ont aussi souligné le manque de connaissances en ce qui a trait à l'association entre le MCI et la LLD. Cette association est complexe et plusieurs efforts devront être consentis pour mieux la comprendre.

## **1.2 Le trouble cognitif léger**

### **1.2.1 La définition**

La notion de MCI a été introduite par l'équipe de Flicker (Flicker, Ferris et al. 1991). La définition du concept a par la suite été élaborée par Petersen et ses collaborateurs (Petersen, Smith et al. 1997). Le MCI regroupe les individus avec une plainte subjective de trouble de mémoire ainsi qu'un déficit mnésique objectif, mais chez lesquels on ne peut porter le diagnostic de démence en raison de la sévérité insuffisante du déficit et de l'absence d'atteinte significative de l'autonomie fonctionnelle. En 2004, à la suite d'une conférence consensus réunissant plusieurs experts du domaine, Winblad et ses collaborateurs (Winblad, Palmer et al. 2004) ont révisé les critères du MCI et proposé d'élargir la définition du terme « plainte cognitive » à tous les domaines cognitifs et de l'associer à un déficit objectivé (Winblad, Palmer et al. 2004). Selon ces critères révisés, le taux de prévalence du MCI est de 16,6% pour les personnes de 60 ans et plus (Artero, Petersen et al. 2006) et grimpe autour de 60% dans les cliniques de mémoire et les institutions spécialisées similaires (Alladi, Arnold et al. 2006).

Le diagnostic de MCI se fait selon des critères bien établis (voir tableau 1). En général, les sujets avec un MCI ont très peu de problèmes dans leur fonctionnement, ce qui fait en sorte que la plupart des cliniciens ont de la difficulté à différencier ces problèmes de ceux rencontrés par les individus du même âge (Petersen 2004). C'est pourquoi plusieurs auteurs soulignent l'importance de compléter une évaluation neuropsychologique des sujets avec une plainte cognitive (Gauthier, Reisberg et al. 2006, Dierckx, Engelborghs et al. 2007).

Il est important de souligner que certaines conditions médicales pourraient donner lieu à un déficit du fonctionnement cognitif général qui ne serait pas attribuable à un MCI. Par exemple, les traumatismes crâniocérébraux, les abus de substance et les désordres métaboliques sont associés à des déficits cognitifs (Lyketsos, Colenda et al. 2006). La démarche diagnostique du MCI implique donc des investigations permettant d'éliminer ces conditions médicales.

---

**TABLEAU 1 Critères pour identifier le MCI amnésique**

---

- Plainte mnésique habituellement corroborée par un proche
- Trouble mnésique objectif pour l'âge (typiquement < -1,5 écart-type par rapport à un standard normatif)
- Fonctionnement cognitif général essentiellement préservé
- Activités fonctionnelles en grande partie intactes
- Absence de démence

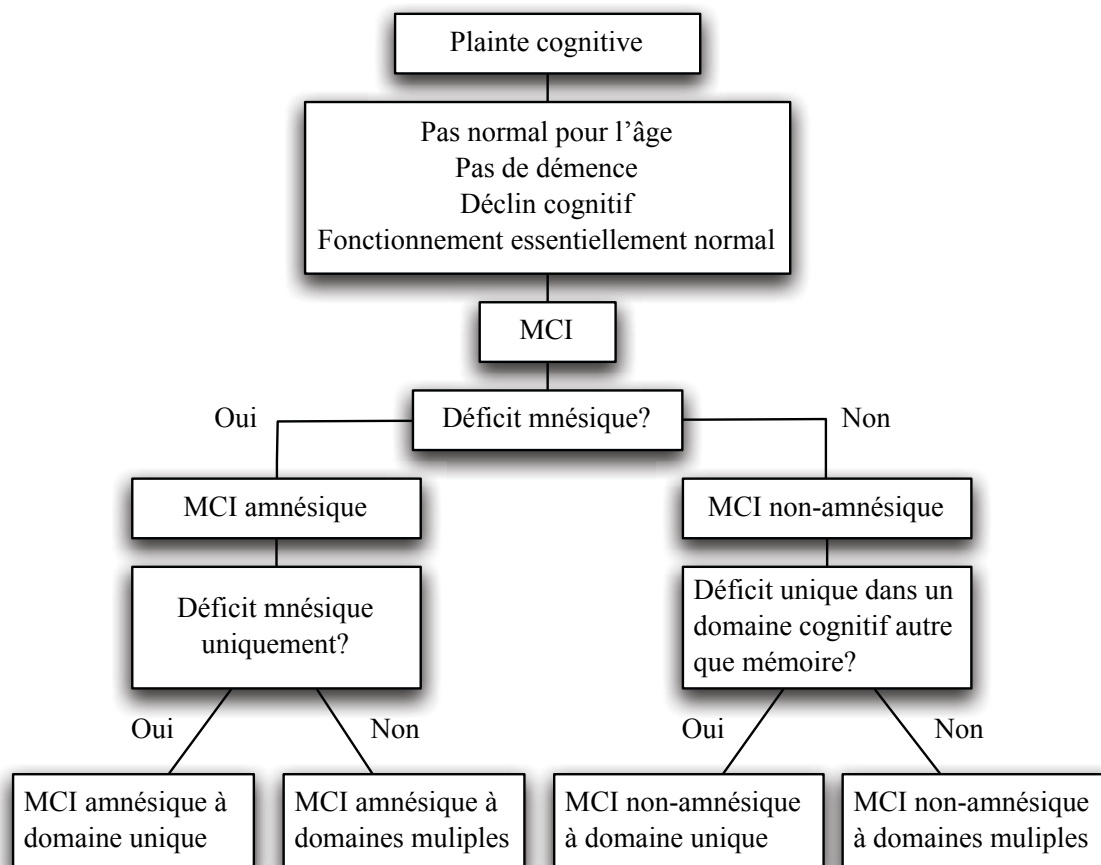
---

Traduit et adapté de Petersen, *Journal of Internal Medicine*, 2004 (Petersen 2004)

En lien avec la diversité des situations cliniques rencontrées et de l'évolution, le concept de MCI a été défini en sous-types (Petersen 2004, Nordlund, Rolstad et al. 2005, Gauthier, Reisberg et al. 2006). Une fois que le diagnostic de MCI est confirmé, il est possible de spécifier les sous-types en deux étapes (voir figure 1). La première étape consiste à déterminer à quel sous-type de MCI le sujet appartient en déterminant la présence ou l'absence d'un trouble de la mémoire épisodique. Si un déficit mnésique significatif est mesuré, l'individu a un diagnostic de MCI amnésique (aMCI); dans le cas contraire, il s'agit d'un MCI non-amnésique. Par la suite, il faut établir si l'individu a un déficit cognitif limité ou non à la mémoire épisodique. Les autres domaines cognitifs tels que le langage, les fonctions exécutives et les habiletés visuo-spatiales sont ainsi évalués à l'aide d'autres tests neuropsychologiques. Si seule la mémoire est atteinte, l'individu est considéré comme ayant un aMCI à domaine unique. Lorsque la mémoire ainsi qu'un ou plusieurs domaines cognitifs sont impliqués, il s'agit d'un aMCI à domaines multiples. Si l'individu a un MCI non-amnésique, la même démarche s'applique (Petersen 2004, Winblad, Palmer et al. 2004).



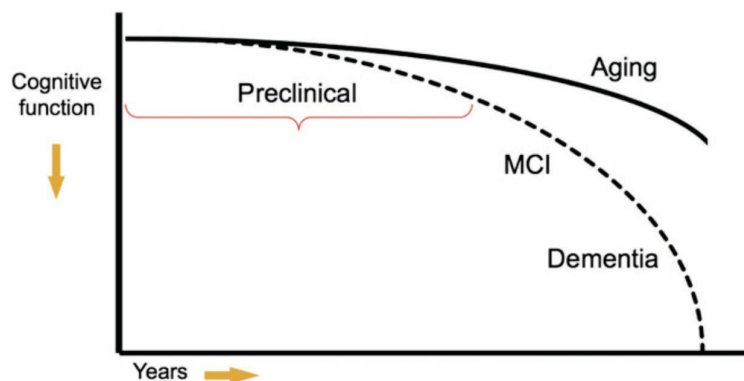
L'identification du sous-type de MCI importe, car la cause suspectée du MCI diffère selon le sous-type. Sur le plan de l'évolution, le concept apparaît toutefois fluctuant. En général, la majorité des individus répondant aux critères de MCI évolueront vers une MA. Toutefois, un certain nombre de sujets avec un MCI développeront d'autres pathologies (ex : la démence vasculaire, la démence fronto-temporale, la démence à corps de Lewy, etc.) ou présenteront un état cognitif stable et parfois même réversible (Ritchie, Artero et al. 2001). Quant au aMCI plus spécifiquement (voir section 2.3), il est particulièrement associé au déclin vers la MA (Dubois and Albert 2004).



**FIGURE 1** Diagramme décisionnel pour le diagnostic du sous-type de MCI. Traduit et adapté de Petersen, *Journal of Internal Medicine*, 2004 (Petersen 2004)

Pour tous les sous-types de MCI, la présence de très légers troubles fonctionnels est possible ou acceptée. Ces déficits ne doivent cependant pas représenter un changement significatif du fonctionnement habituel (Petersen 2004).

Le aMCI est décrit comme une forme prodromique de la MA (Petersen 2004). La notion de continuum cognitif apparait ici importante. Selon cette logique, le aMCI se situerait donc entre le vieillissement normal et la démence dont celle causée par la MA (voir figure 2). Cette dernière condition interagit avec plusieurs facteurs causaux tels que la dysfonction cholinergique, les lésions de la matière blanche, les infarctus cérébraux, les dépôts amyloïdes extracellulaires et la formation d'amas neurofibrillaires (Gauthier, Reisberg et al. 2006) qui pourraient aussi être impliqués dans le aMCI.



**FIGURE 2** Modèle de la trajectoire clinique de la maladie d'Alzheimer. Tiré de Sperling *et al*, *Alzheimer's & Dementia*, 2011 (Sperling, Aisen et al. 2011)

Le concept de aMCI est hétérogène (Ritchie, Artero et al. 2001, Fisk, Merry et al. 2003). En effet, il « regroupe des entités nosographiques variées qui peuvent, indépendamment de leur étiologie, partager des critères communs » (Lacombez et Habert 2007).

Sachant que la prévalence de MCI dans les échantillons cliniques et populationnels est d'environ 15%, le ratio de aMCI et de MCI non-amnésique (naMCI, pour non-amnesic Mild cognitive impairment) est estimé à 2 :1 (Roberts, Geda et al. 2008). Les études populationnelles rapportent par ailleurs que la prévalence du aMCI dans la population générale se situe entre 3% et 5% (Ritchie, Artero et al. 2001, Hanninen, Hallikainen et al. 2002, Ganguli, Dodge et al. 2004, Dlugaj, Weimar et al. 2010).

Selon Petersen (2004), l'aspect le plus important des critères aMCI est sans doute le jugement du clinicien. Le clinicien doit en effet statuer que l'individu ne rencontre pas les critères de démence. Par ailleurs, il doit pouvoir reconnaître la présence d'un trouble mnésique réel. Plus précisément, le clinicien doit prouver que la plainte mnésique est fondée et ainsi procéder à des tests neuropsychologiques pour évaluer le sujet. Un

individu très scolarisé avec un niveau intellectuel élevé pourrait obtenir un score normatif normal alors qu'en réalité, son niveau de performance cognitive est abaissé par rapport au niveau habituel.

De façon générale, le taux annuel de progression d'un aMCI vers la MA est d'environ 10% selon une méta-analyse (Bruscoli and Lovestone 2004). Dans une étude longitudinale souvent citée, il est estimé que ce taux de progression vers la MA s'élève à 10-15% annuellement (Petersen, Doody et al. 2001). Ce taux correspond à celui trouvé dans d'autres études avec des critères d'inclusion et d'exclusion similaires (Grundman, Petersen et al. 2004). Après un suivi de six ans, environ 80% des patients aMCI avaient développé une démence (Petersen, Doody et al. 2001). Certains auteurs prétendent que les individus avec un aMCI ont un risque 10 fois plus important que des individus normaux de développer une démence, en particulier la MA (Geerlings, den Heijer et al. 2008).

### **1.2.2 Les nouveaux critères**

Le concept de MCI est en constante évolution. Récemment, le *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* a créé un groupe de travail pour développer de nouveaux critères pour les phases préclinique, prodromique et démentielle de la MA. Les nouveaux critères sont nés dans un contexte de consensus grandissant qu'il existe une phase de la MA durant laquelle les individus présentent un déclin cognitif graduellement progressif qui résulte d'une accumulation de pathologie de la MA dans le cerveau. Pour accroître la spécificité du diagnostic de MCI, les nouveaux critères (voir tableau 2) insistent sur l'importance d'évaluer les changements cognitifs avec le passage du temps, à l'aide d'un suivi longitudinal par exemple. Le terme « MCI dû à la MA » réfère donc spécifiquement à la phase prédéméntielle et symptomatique de la MA. Les critères offrent ainsi la possibilité d'identifier les individus avec une dysfonction cognitive progressive ayant comme cause principale les processus pathophysiologiques de la MA. Étant donné que les sujets avec un MCI amnésique sont souvent anosognosiques, la plainte cognitive peut provenir de l'entourage ou du clinicien évaluant le patient (Albert, DeKosky et al. 2011). Ces nouveaux critères ont été publiés en 2011 et s'adressent tout particulièrement aux cliniciens (voir tableau 2) (Albert, DeKosky et al. 2011). Pour le domaine de la recherche, certains biomarqueurs de dépôts bêta-amyloïdes et de dommage neuronal ont été ajoutés pour accroître la spécificité du diagnostic du MCI dû à la MA (Albert, DeKosky et al. 2011).

---

**TABLEAU 2**

---

**Critères de MCI dû à la maladie d'Alzheimer selon le *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association***

---

Inquiétude en lien avec la cognition reflétant un changement dans la cognition rapportée par le patient, un proche ou un clinicien

Présence objectivée d'un déficit dans un ou plusieurs domaines cognitifs, incluant généralement la mémoire

Préservation de l'autonomie fonctionnelle

Absence de démence

---

Adapté et traduit de Albert *et al.*, *Alzheimer's & Dementia*, 2011 (Albert, DeKosky et al. 2011)

Dans le cadre de ce mémoire, le concept de MCI de type amnésique tel que proposé par Winblad et ses collaborateurs (Winblad, Palmer et al. 2004) ainsi que Petersen (Petersen 2004) est celui qui a été retenu. En effet, les critères les plus récents sont moins admis que ceux de Petersen car, essentiellement, ils ont fait l'objet de moins d'études. Ceci étant dit, plusieurs parallèles existent entre les critères de 2004 et ceux de 2011. Il est donc très probable que la majorité des patients rencontrant les critères de 2004 répondent aussi aux critères de 2011.

### 1.2.3 L'évolution des sous-types de trouble cognitif léger

Il est important de mentionner que ce ne sont pas tous les sujets avec un MCI qui développent une démence. En effet, certains verront leur cognition s'améliorer significativement avec le passage du temps (Palmer, Wang et al. 2002). D'après une étude effectuée au Japon par Hidaka et ses collaborateurs (2011), les sujets avec un MCI ont aussi un plus grand de risque de développer une dépression (26,3%) en comparaison avec ceux ayant des fonctions cognitives normales (18,0%).

Le groupe de la Clinique Mayo a investigué des variables susceptibles de prédire une progression plus rapide vers la démence chez les sujets avec un MCI. Parmi les variables impliquées de façon significative dans la prédiction de l'évolution du MCI, on trouve le statut de porteur de l'allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE4) (Petersen, Smith et al. 1995) et les mesures volumétriques de l'hippocampe issues des études en neuroimagerie (Jack, Petersen et al. 1999, Killiany, Gomez-Isla et al. 2000). Les tests neuropsychologiques servent aussi à identifier les sujets avec un MCI à plus haut risque de progression vers la démence, notamment ceux présentant une performance altérée dans les tâches cognitives évaluant la mémoire épisodique (et plus spécifiquement le rappel différé) et les fonctions exécutives (Flicker, Ferris et al. 1991, Tierney, Szalai et al. 1996, Chen, Ratcliff et al. 2000, Ritchie, Artero et al. 2001, Artero, Tierney et al. 2003).

#### **1.2.4 La présence de symptômes dépressifs**

Bien que les symptômes cognitifs aient été étudiés abondamment dans le aMCI, les composantes comportementales et affectives occupent une place notable dans la sémiologie de ce syndrome. En fait, les sujets avec des problèmes mnésiques ont un risque deux fois plus élevé de détresse psychologique et de symptômes dépressifs que les sujets sans difficultés de mémoire (Stepaniuk, Ritchie et al. 2008, Simard, Hudon et al. 2009, Orfei, Varsi et al. 2010). La détresse psychologique se définit comme la réaction d'une personne à des stress internes ou externes et se caractérise par un ensemble de symptômes psychologiques tels que la faible estime de soi, le désespoir, l'impuissance, la terreur, la confusion, la tristesse, l'anxiété et des manifestations physiologiques (Dohrenwend, Shrout et al. 1980). Elle est fortement associée à des facteurs psychosociaux et a tendance à être transitoire et moins sévère que la dépression (Coyne and Schwenk 1997). La détresse psychologique peut néanmoins être considérée comme un syndrome neuropsychiatrique qui inclut aussi les symptômes de dépression, d'anxiété et d'apathie (Simard, Hudon et al. 2009).

Les symptômes d'anxiété, de dépression, d'irritabilité et d'apathie dans le aMCI ont ainsi été l'objet d'une attention toute particulière au cours des dernières années (Lyketsos, Lopez et al. 2002, Geda, Roberts et al. 2008, Monastero, Mangialasche et al. 2009). Selon une recension systématique d'Apostolova et Cummings (2008a) les manifestations neuropsychiatriques sont présentes chez 35% à 75% des sujets avec un MCI. Il semble que l'augmentation de l'intensité des syndromes cognitifs, du aMCI à la MA, est associée à une prévalence plus importante des symptômes dépressifs (Di Iulio, Palmer et al. 2010). Selon une recension systématique (Verkaik, Nuyen et al. 2007), il ne semble pas y avoir d'association entre la sévérité de la MA et la prévalence des symptômes dépressifs ou de dépression majeure. Quelques auteurs avancent toutefois que la prévalence de symptômes neuropsychiatriques, particulièrement l'apathie et la dépression, augmente avec la sévérité de la maladie à l'exception des troubles du sommeil et de l'appétit (M, Molano et al. 2010). À l'opposé, d'autres données montrent que la dépression est moins fréquente dans la MA modérée à sévère. Dans certains cas, les symptômes pourraient être une conséquence de la prise de conscience du déclin cognitif (Orfei, Varsi et al. 2010).

D'après une étude portant sur les profils neuropsychologiques et le patron d'atrophie corticale des sous-types de MCI (Whitwell, Petersen et al. 2007), il semble que le nombre et le type de symptômes neuropsychiatriques varient selon les sous-types de MCI. Edwards et ses collaborateurs (Edwards, Spira et al. 2009) ont démontré que les patients avec plus de symptômes neuropsychiatriques sont plus susceptibles que ceux en ayant moins d'avoir un aMCI. Une équipe de chercheurs a aussi rapporté que la prévalence de l'apathie, l'agitation et l'irritabilité est légèrement plus grande chez les sujets avec un aMCI versus ceux avec un naMCI (Geda, Roberts et al. 2008). Nonobstant, la prévalence de la dépression chez les sujets avec un aMCI varie

grandement selon les études épidémiologiques, entre 11% et 68% (Chan, Kasper et al. 2003, Solfrizzi, D'Introno et al. 2007, Geda, Roberts et al. 2008, Muangpaisan, Intalapaporn et al. 2008).

Nous en connaissons aussi très peu sur les profils de symptômes neuropsychologiques des personnes aMCI en présence et en l'absence de symptômes neuropsychiatriques concomitants (Rozzini, Vicini Chilovi et al. 2008). Hudon et ses collaborateurs (2008) ont cependant démontré que les sujets âgés avec un aMCI et des symptômes dépressifs ont davantage de problèmes des fonctions exécutives que ceux avec un aMCI sans ou peu de symptômes dépressifs. Des résultats similaires ont été obtenus en mémoire sémantique (Brunet, Hudon et al. 2011). Bruce et ses collaborateurs (Bruce, Bhalla et al. 2008) ont quant à eux indiqué que chez les sujets avec un aMCI, les symptômes dépressifs sont associés à une meilleure performance mnésique. Par ailleurs, les sujets MCI avec des symptômes neuropsychiatriques présentent généralement un plus grand déficit fonctionnel (Chan, Kasper et al. 2003, Copeland, Daly et al. 2003, Ready, Ott et al. 2003, Feldman, Scheltens et al. 2004, Robert, Berr et al. 2006). D'autres études sont néanmoins nécessaires pour mieux définir ou caractériser la sémiologie cognitive du aMCI selon la présence ou l'absence de symptomatologie dépressive.

### **1.2.5 L'évolution du trouble cognitif léger selon la présence de symptômes dépressifs**

Plusieurs études rapportent la prévalence élevée de symptômes dépressifs dans le MCI (voir section 2.4.). Rappelons que les symptômes dépressifs n'incluent pas seulement une composante liée à l'humeur, par exemple la tristesse, mais aussi des facteurs liés à l'anxiété, l'apathie, l'irritabilité. En ce qui a trait au lien entre la présence de ces symptômes et l'évolution du MCI, les données divergent toutefois. Copeland et ses collaborateurs (Copeland, Daly et al. 2003), ainsi que d'autres auteurs (Li, Meyer et al. 2001, Modrego and Ferrandez 2004, Gabryelewicz, Styczynska et al. 2007) ont décrit que la présence de symptômes comportementaux et psychologiques prédisait une forte probabilité de progression du MCI vers la démence. Entre autres, les recherches ont révélé que ces symptômes représenteraient de possibles facteurs prédictifs de la MA (Ownby, Crocco et al. 2006).

Par ailleurs, un nombre élevé de symptômes neuropsychiatriques pourrait prédire une progression d'un aMCI vers la démence (Edwards, Spira et al. 2009). Certains symptômes spécifiques de dépression dans le aMCI ont d'ailleurs fait l'objet d'études. Chez les sujets aMCI, les caractéristiques affectives de la dépression (ex. : un affect mélancolique) et la persistance de la dépression sont de meilleurs prédictifs de conversion en MA que la simple présence ou non de dépression (Houde, Bergman et al. 2008). Stepaniuk et ses collaborateurs (Stepaniuk, Ritchie et al. 2008) ont aussi remarqué que la perte d'intérêt et la dépression, fréquemment associées à la MA (Landes, Sperry et al. 2005), contribuent significativement à la prédiction du statut cognitif des sujets avec un MCI. Pour d'autres auteurs, la dépression, l'apathie et l'agitation augmenteraient la

probabilité de conversion du MCI en MA (Copeland, Daly et al. 2003, Modrego and Ferrandez 2004, Robert, Berr et al. 2006).

Selon certains, l'apathie serait d'ailleurs un facteur puissant pour prédire la progression du aMCI en MA; l'apathie augmenterait le risque de progression de sept fois (Robert, Berr et al. 2006, Robert, Berr et al. 2008, Palmer, Di Iulio et al. 2010). Dans leur étude, Palmer et ses collaborateurs (2010) notent que les sujets aMCI ne présentant pas d'apathie ni de dépression avaient peu de chance de développer une MA sur quatre ans. Par contre, la dépression n'augmenterait pas le risque de progression selon plusieurs auteurs (Rozzini, Chilovi et al. 2005, Palmer, Berger et al. 2007, Palmer, Di Iulio et al. 2010).

Steffens et ses collaborateurs (Steffens, Otey et al. 2006) se montrent néanmoins incertains à savoir si les symptômes dépressifs peuvent prédire la survenue de la MA dans la population de MCI. En effet, certains auteurs rapportent même que les symptômes dépressifs sont associés à un risque diminué de développer une MA (Rozzini, Chilovi et al. 2005, Liu, Wang et al. 2007) ou qu'il n'y a pas de relation entre la dépression et la MA (Visser, Verhey et al. 2000, Korf, Wahlund et al. 2004, Robert, Berr et al. 2006, Wang, Lirng et al. 2006, Feldman, Ferris et al. 2007, Palmer, Berger et al. 2007, Teng, Lu et al. 2007, Panza, Capurso et al. 2008, Ramakers, Visser et al. 2010). Il n'y a donc pas de consensus clair sur l'impact de la présence des symptômes dépressifs sur la progression en démence. Ces résultats contradictoires entre les études pourraient en partie s'expliquer par la variabilité des durées de suivi ainsi que des méthodes différentes d'évaluation des symptômes de la dépression.

### **1.2.6 Le concept de trouble cognitif léger amnésique avec ou sans symptômes dépressifs**

Au cours des dernières années, certains chercheurs (Gauthier, Reisberg et al. 2006, Dierckx, Engelborghs et al. 2007, Hudon, Belleville et al. 2008) ont introduit le concept de aMCI avec ou sans symptômes dépressifs (Gauthier, Reisberg et al. 2006). Pour le moment, le aMCI avec des symptômes dépressifs (aMCI/D+) peut être soit considéré comme une dépression gériatrique subclinique ou soit un sous-type particulier de aMCI avec un risque plus élevé de progression en MA (Simard, Hudon et al. 2009, Panza, Frisardi et al. 2010). Les études s'intéressants au rôle des symptômes dépressifs dans la sémiologie et la nosologie du aMCI sont encore rares. Les sujets déprimés sont d'ailleurs souvent exclus des études sur le aMCI. Il y a donc un manque de représentativité du groupe de aMCI/D+ dans l'ensemble des études, ce qui entraîne un biais dans la compréhension nosologique du aMCI en général. Les symptômes de l'humeur sont peut-être ainsi associés à l'hétérogénéité cognitive de la population aMCI (Hudon, Belleville et al. 2008).

Des chercheurs se sont ainsi intéressés aux profils neuropsychologiques des sujets avec un aMCI/D+. Ces derniers peuvent être distingués des sujets avec un aMCI avec peu ou pas de symptômes dépressifs (aMCI/D) sur la base de la mémoire épisodique (Hudon, Belleville et al. 2008), la mémoire sémantique (Brunet, Hudon et al. 2011) et des fonctions exécutives (Hudon, Belleville et al. 2008). Le déficit mnésique dans le aMCI/D- se caractérise par des troubles d'encodage et de récupération de l'information (Petersen, Smith et al. 1997, Ivanoiu, Adam et al. 2005, Hudon, Belleville et al. 2008). Par ailleurs, le profil mnésique des aMCI/D+ ressemble à celui des patients avec une LLD (Hudon, Belleville et al. 2008). De plus, il semble que la mémoire épisodique des aMCI/D+ soit moins atteinte que celle des aMCI/D- (Hudon, Belleville et al. 2008; (Bruce, Bhalla et al. 2008). En ce qui a trait à l'évolution du aMCI/D+, une étude récente, réalisée sur une période de deux ans, a indiqué que le aMCI/D+ stable dans le temps avait tout même un déclin sur certains tests neuropsychologiques et un taux de conversion en MA plus élevé en comparaison avec le aMCI/D- (Lee, Lu et al. 2012).

À la lumière de ces informations, il existe encore peu de recherche sur le concept de aMCI avec ou sans symptômes dépressifs. Nonobstant, des différences semblent exister entre le aMCI avec ou sans symptômes dépressifs, du moins c'est ce que laisse croire les variations notées entre les profils cognitifs et l'évolution. Ces différences pourraient d'ailleurs être liées à des différences neurobiologiques. Le aMCI/D+ apparaît ainsi comme une nouvelle entité nosologique de la MA prodromique qui mérite davantage de recherche.

## **1.3 La dépression gériatrique**

### **1.3.1 La définition**

Les symptômes dépressifs sont présents chez 11% à 30% des personnes âgées (Steffens and Potter 2008). Il existe aussi une variation importante des présentations cliniques de la dépression dans cette population (Steffens, Otey et al. 2006). En effet, les personnes âgées peuvent présenter des formes de dépression subsyndromiques (Steffens and Potter 2008), c'est-à-dire dont la sévérité n'est pas suffisante pour rencontrer les critères d'un trouble clinique, mais aussi une dépression majeure. Chez les personnes âgées, la dépression majeure est souvent appelée dépression gériatrique (LLD pour Late-life depression). Le diagnostic de la LLD est basé sur celui d'un épisode dépressif majeur, tel que défini dans le DSM-IV-TR (American Psychiatric Association. 2000). Il s'agit d'un trouble de l'humeur accompagné d'au moins cinq symptômes incluant une tristesse et/ou une perte d'intérêt ainsi qu'une mauvaise estime de soi, des perturbations du sommeil, de l'appétit, de la pensée et du niveau d'énergie. Pour formuler un diagnostic de LLD, les symptômes doivent durer plus de deux semaines et doivent interférer de façon significative avec le fonctionnement (Steffens and Potter 2008) (voir le Tableau 3).



Il est à noter que le diagnostic d'une LLD est souvent difficile à poser en raison de l'hétérogénéité de la population et de son association fréquente avec d'autres conditions médicales et les syndromes démentiels (Small 1998). De plus, la difficulté est de déterminer si certains symptômes sont dus à la dépression ou s'ils s'expliquent pas le vieillissement physiologique qui peut s'accompagner de troubles du sommeil, de fatigabilité et de déclin cognitif (ou une diminution de l'aptitude à penser) (Grundman, Petersen et al. 2004). Finalement, chez plusieurs personnes âgées, l'humeur dépressive n'est pas un élément principal du tableau de dépression majeure. Les symptômes somatiques, la perte d'appétit, la fatigue et les plaintes cognitives sont souvent plus prévalentes (Fountoulakis, O'Hara et al. 2003, Alexopoulos 2005), ce qui peut parfois contribuer à la difficulté de formuler un diagnostic de dépression majeure.

---

**TABLEAU 3 Critères d'un épisode dépressif majeur du *DSM-IV-TR***

---

- A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.
1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : pleure).
  2. Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
  3. Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
  4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
  6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
  7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade).
  8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalées par le sujet ou observées par les autres).
  9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- 
- B. Les symptômes ne rencontrent pas les critères d'épisode mixte.
- 
- C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- 
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par
-

---

exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).

---

- E. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un proche, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.
- 

Adapté et traduit du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association. 2000)

Il est possible de distinguer la LLD à début tardif, c'est-à-dire un épisode dépressif majeur après l'âge de 60 ans<sup>1</sup> et la dépression gériatrique à début précoce. Dans cette dernière entité clinique, le sujet a eu un(des) épisode(s) dépressif(s) majeur(s) avant l'âge de 60 (Potter and Steffens 2007). Cette distinction sur la base de l'âge du début de la dépression est pertinente, car certains auteurs considèrent que la LLD à début tardif est en fait un stade prodromique de la MA (Butters, Young et al. 2008, Dillon, Machnicki et al. 2011).

### **1.3.2 La présence de symptômes cognitifs dans la dépression gériatrique**

La dépression en général est souvent associée à un déficit cognitif. Une méta-analyse de Veiel (Veiel 1997) rapporte que 50% (entre 20% et 70%) des patients déprimés ont un déficit cognitif. Le déficit peut se manifester par des perturbations de la mémoire et de l'attention ainsi que d'un ralentissement psychomoteur (Weingartner, Cohen et al. 1981, Brand, Jolles et al. 1992, van Reekum, Simard et al. 2000) et ce, dans tous les groupes d'âge (Majer, Ising et al. 2004). Ce déficit cognitif rencontré dans la dépression est aussi lié à des difficultés dans le traitement de l'information et des fonctions exécutives (Reischies and Neu 2000).

En ce qui a trait à la LLD plus spécifiquement, Lockwood et ses collaborateurs (2000) ont montré que trois sous-groupes de LLD peuvent être identifiés sur la base de la nature de leurs déficits cognitifs. Le sous-groupe le plus important comprend les individus avec un trouble de la mémoire. Les deux autres sous-groupes incluent des patients avec un trouble exécutif et ceux avec un trouble attentionnel combiné à un trouble de mémoire.

Dans la LLD, les difficultés cognitives persistent souvent après la rémission des symptômes psychopathologiques indiquant possiblement une dissociation entre l'affect et la cognition dans certains cas (Reischies and Neu 2000, Majer, Ising et al. 2004, Bhalla, Butters et al. 2006, Gualtieri, Johnson et al. 2006, Reppermund, Zihl et al. 2007, Bhalla, Butters et al. 2009). Une étude de Bhalla et ses collaborateurs (2006) indique qu'après un an de bonne réponse au traitement de la dépression, 23% des sujets âgés cognitivement

---

<sup>1</sup> L'âge minimal déterminant un début tardif de la dépression varie grandement selon les auteurs. En effet, cet âge minimal s'étend de 45 à 65 ans dans les études. Plus souvent, cet âge minimal sera de 60 ans, mais des limites de 50 ou 55 ans sont aussi fréquentes.

intacts durant l'épisode dépressif se retrouvent avec des déficits cognitifs. Dans ce cas, la médication prescrite pourrait avoir un lien avec l'apparition de symptômes cognitifs, mais il se pourrait aussi que cette LLD ait une étiologie liée à la MA. Il semble par ailleurs que l'âge tardif d'apparition de la dépression et la sévérité de cette dernière contribueraient grandement aux symptômes cognitifs (Thomas and O'Brien 2008). L'intensité de la dépression est même corrélée avec une augmentation du risque de développer un MCI (Thomas and O'Brien 2008). Ainsi, le sujet âgé et déprimé est plus enclin à avoir un MCI correspondant à la définition de Petersen qu'un sujet sain (Hidaka, Ikejima et al. 2011). En effet, le MCI se retrouve plus fréquemment chez les sujets avec une dépression que ceux qui ont une humeur normale, mais il ne semble pas y avoir un sous-type spécifique de MCI (par exemple : le aMCI) associé à la dépression (Hidaka, Ikejima et al. 2011).

Certains auteurs se sont penchés plus spécifiquement sur le lien entre la dépression et les troubles des fonctions exécutives. Alexopoulos et ses collaborateurs (Alexopoulos, Vrontou et al. 1996) ont introduit le concept de « syndrome de dysfonction dépressive-exécutive ». Ce syndrome se caractérise par un retard psychomoteur et une diminution d'intérêt marqué pour les activités ainsi que des symptômes végétatifs moins importants que chez les patients déprimés sans dysfonctions exécutives (Alexopoulos, Vrontou et al. 1996). Il semble que les déficits des fonctions exécutives dans ce groupe de personnes âgées déprimées persistent souvent même lorsqu'il y a résolution des symptômes dépressifs (Alexopoulos, Meyers et al. 1997). Certains auteurs introduisent par ailleurs le concept de « dépression avec un MCI » pour identifier les sujets âgés étant déprimés et ayant des déficits cognitifs (Jorm 2000, Reischies and Neu 2000, Dierckx, Engelborghs et al. 2007, Zihl, Reppermund et al. 2010). Toutefois, relativement peu d'études se sont intéressées à ce concept.

### **1.3.3 L'évolution de la dépression gériatrique**

Plusieurs études épidémiologiques ont trouvé une association entre la LLD et le déclin cognitif lié à la démence probable, mais il demeure incertain à savoir si la symptomatologie dépressive est la cause ou la conséquence d'un déclin cognitif pathologique (Goveas, Espeland et al. 2011). Dans de nombreux cas, un antécédent de dépression est associé à une incidence accrue de la MA (Butters, Young et al. 2008). Comme c'est le cas pour les symptômes dépressifs actifs (Speck, Kukull et al. 1995, Devanand, Sano et al. 1996, Modrego and Ferrandez 2004, Gabryelewicz, Styczynska et al. 2007), deux méta-analyses indiquent qu'une histoire antérieure de dépression double le risque de démence (Jorm 2001), en particulier la MA (Ownby, Crocco et al. 2006). Ces données supportent l'hypothèse que la dépression est soit un facteur de risque, soit un facteur causal du déclin cognitif. Rappelons toutefois que plusieurs études n'ont pas établi de relation entre la dépression et la MA (Tierney, Boyle et al. 1999, Visser, Verhey et al. 2000, Visser, Verhey et al. 2000).

Le risque de développer une MA varie ainsi selon la présence d'un ou plusieurs épisode(s) dépressif(s) antérieur(s) ou selon la présence actuelle de symptômes dépressifs versus un épisode dépressif cliniquement significatif comme la LLD. Notons toutefois que la LLD n'évolue pas seulement vers la MA; elle peut aussi évoluer vers une démence vasculaire (Potter and Steffens 2007). Le risque de démence est plus élevé chez les sujets présentant une LLD à début tardif comparativement à ceux avec une dépression gériatrique à début précoce (Alexopoulos 2005). Il est toutefois important de souligner que les chercheurs ne s'entendent pas à savoir si la LLD constitue un prodrome ou un facteur de risque de la démence. En effet, pour certains les symptômes dépressifs tardifs doivent être considérés comme des manifestations précoces de troubles démentiels (Chen, Ganguli et al. 1999). Pour d'autres, la LLD représente un facteur de risque indépendant prédisposant aux troubles démentiels (Butters, Young et al. 2008). Selon une étude de Visser et ses collaborateurs (Visser, Kester et al. 2006), en l'absence de trouble mnésique modérément sévère, la LLD a plus de chance d'être associée à la dépression primaire qu'un prodrome de MA (Visser, Verhey et al. 2000).

Comme les changements neurodégénératifs de la MA précèdent de plusieurs années le diagnostic clinique, les symptômes dépressifs pourraient aussi en être les manifestations non cognitives précoces. Ceci suggère une hypothèse de causalité inversée (Alexopoulos, Meyers et al. 1993, Chen, Ganguli et al. 1999) même si de vastes études de cohorte prospectives n'ont pas montré de relation entre la dépression et l'incidence de MCI (Panza, D'Introno et al. 2008) et la démence (Panza, Capurso et al. 2008, Becker, Chang et al. 2009). Les divergences de résultats entre les études sur la relation entre la dépression et la MA pourraient s'expliquer en partie par des différences de population, de critères d'exclusion (comme les facteurs de risque cardiovasculaires), de tests neuropsychologiques et de durées de suivi.

## **1.4 La cognition et la dépression chez la personne âgée**

### **1.4.1 Le lien entre le trouble cognitif léger de type amnésique et la dépression gériatrique**

Depuis environ 15 ans, le aMCI et la LLD ont fait l'objet de plusieurs études. Quoique des différences importantes existent entre ces deux syndromes, il y a tout de même des chevauchements importants. Dans l'un comme dans l'autre, on retrouve des troubles mnésiques, des troubles exécutifs, des symptômes dépressifs et un risque accru de progression vers la MA. De surcroît, dans les deux cas, on estime que les symptômes dépressifs peuvent survenir plus de 10 ans avant le début de la démence (Steffens, Plassman et al. 1997). Certains auteurs se questionnent même à savoir si les sujets avec une LLD devraient être considérés comme ayant une forme sévère de aMCI ou un syndrome distinct (Simard, Hudon et al. 2009, Panza, Frisardi et al. 2010, Brunet, Hudon et al. 2011). Quoiqu'il en soit, il semble maintenant assez évident que le aMCI et la LLD sont des conditions précédant la MA et font pour ainsi dire partie d'une phase

prodromique de cette maladie (Jorm 2000, Petersen, Thomas et al. 2005, van Reekum, Binns et al. 2005, Ownby, Crocco et al. 2006, Fischer, Jungwirth et al. 2007, Geerlings, den Heijer et al. 2008).

### **1.4.2 Les différences neuropsychologiques entre les deux syndromes**

Certaines études se sont intéressées aux profils neuropsychologiques du aMCI et de la LLD. Le profil des sujets avec une dépression apparaît similaire sur certains points à celui des sujets avec un aMCI. Mais l'analyse fine des processus cognitifs révèle l'existence de différences entre les groupes. Dans la dépression, les troubles de mémoire s'expriment principalement par des difficultés de récupération de l'information, qui sont explicables par des déficits de l'attention ou des fonctions exécutives (ex., auto-initiation de stratégies de récupération). Chez les aMCI, les déficits mnésiques peuvent aussi affecter la récupération mais on remarque par ailleurs des difficultés importantes pour l'encodage de l'information (Pfennig, Littmann et al. 2007). De façon opérationnelle, le contraste des performances dans des tâches de rappel libre et d'indigage (rappel indicé ou reconnaissance) permettent de différencier les troubles mnésiques des personnes aMCI et LLD (Jorm 2000, Dierckx, Engelborghs et al. 2007).

Malgré tout, il apparaît ardu de différencier le aMCI et la LLD sur la base des profils neuropsychologiques, en particulier chez les personnes plus âgées car la dépression est souvent sous-diagnostiquée dans ce groupe (Charney, Reynolds et al. 2003). La difficulté découle aussi du fait que la sémiologie des deux syndromes est très semblable. Ceci nous amène à l'hypothèse d'une comorbidité existant entre la dépression majeure et le aMCI (Reischies and Neu 2000). La différenciation du aMCI et de la LLD sur la base des profils neuropsychologiques ne permet pas de saisir pleinement les liens entre les deux syndromes. C'est la raison pour laquelle une étude neurobiologique comparant ces deux groupes semble très importante à ce stade pour mieux saisir leurs ressemblances et différences.

### **1.4.3 Les structures du cerveau impliquées dans la mémoire**

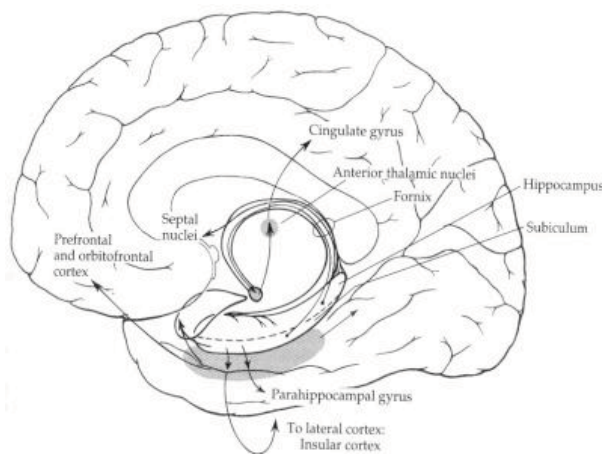
#### **1.4.3.1 La mémoire épisodique**

Plusieurs régions du cerveau sont impliquées dans l'encodage et le stockage des souvenirs en mémoire épisodique : les structures des lobes médio-temporaux, le diencephale médial, le prosencéphale basal et le cortex (Squire 1992, Ramachandran 2002). Les patients ayant une dysfonction des lobes médio-temporaux bilatéraux, qui comprennent entre autre l'hippocampe et le cortex entorhinal, démontrent des déficits de la mémoire épisodique. C'est le cas dans la MA, où l'atrophie des structures du lobe temporal médian s'observe tôt dans le développement de la maladie. La mémoire épisodique permet de se rappeler des événements personnellement vécus dans un lieu et à un instant donné. La charge émotionnelle vécue par le sujet au

moment des faits conditionne la qualité de la mémorisation épisodique (McIntyre, Power et al. 2003, Strange and Dolan 2004, Roozendaal, McEwen et al. 2009).

#### 1.4.3.2 L'hippocampe

L'hippocampe, qui se situe dans le lobe médio-temporal (voir figure 3), est constitué de plusieurs sous-structures ayant des caractéristiques distinctes : le subiculum, les trois champs cornu ammonis (CA1-3) et le gyrus denté (Mueller, Schuff et al. 2010). Le terme « formation hippocampique » s'applique à un groupe de régions voisines mais distinctes d'un point de vue cytoarchitectural et inclut le gyrus denté, l'hippocampe, le subiculum, le présubiculum, le parasubiculum et le cortex entorhinal (Andersen 2007).



**FIGURE 3** Coupe sagittale du cerveau avec l'hippocampe et le gyrus parahippocampique. Tiré de Zigmond et al. (1999)

L'hippocampe joue un rôle significatif dans la formation de nouveaux souvenirs à partir d'expériences vécues (Eichenbaum and Otto 1993, Squire 2002). Il est aussi impliqué dans la mémoire de l'espace, du temps et du langage (Ramachandran 2002). Finalement, l'hippocampe occupe une place considérable dans la régulation de l'humeur et a des connexions neuronales avec des structures clés du cerveau telles que le thalamus, l'amygdale, les ganglions de la base et le cortex préfrontal (Gloor 1997, Drevets 2000, Phillips, Drevets et al. 2003, Phillips, Drevets et al. 2003).

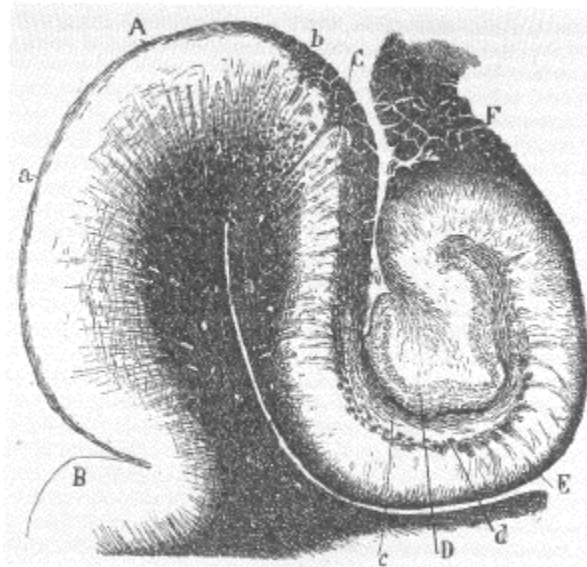
Quoique ces sous-structures soient fonctionnellement très liées (Duvernoy and ebrary Inc. 2005), il y a une certaine évidence d'une spécialisation fonctionnelle au sein de l'hippocampe. Les diverses sous-structures de l'hippocampe sont en effet responsables du traitement de différents aspects du contenu de la mémoire : le champ CA3 traiterai préférentiellement l'information spatiale et le champ CA1, l'information temporelle (Kesner and Hopkins 2006, Rolls and Kesner 2006). D'après des études histopathologiques animales et humaines, les sous-structures de la formation hippocampique peuvent être affectées par des processus

pathologiques variés. Ainsi, le stress toucherait davantage le gyrus denté alors que la MA serait associée à une perte neuronale plus importante et typiquement localisée dans le champ CA1 (West, Coleman et al. 1994, Lucassen, Heine et al. 2006) ce qui a été corroboré par imagerie (Frisoni, Fox et al. 2010, Pievani, Agosta et al. 2010).

#### 1.4.3.3 Le cortex entorhinal

Le cortex entorhinal est aussi une structure corticale du lobe médio-temporal qui se situe tout près de l'hippocampe (voir figure 4) (Amaral 1999). Il se divise en deux sous-structures qui se différencient par leur connectivité: le cortex entorhinal latéral et le cortex entorhinal médial (Witter, Groenewegen et al. 1989). Il s'agit du lien le plus important entre l'hippocampe et le néocortex (Gomez-Isla, Price et al. 1996).

Le cortex entorhinal constitue la principale source de signaux d'entrée vers la formation hippocampique (CA1-3, le subiculum et le gyrus denté). Les afférences préalablement traitées par le cortex entorhinal proviennent d'une grande variété d'aires corticales et sous-corticales. Les signaux de sortie du cortex entorhinal sont quant à eux largement distribués à d'autres parties du cortex. Il est donc supposé que le cortex entorhinal, en association avec l'hippocampe, joue un rôle dans la consolidation de la mémoire liée à toutes les modalités sensorielles (Squire 2008). De plus, la déposition de protéine tau liée à la MA débute dans le cortex entorhinal (Braak and Braak 1991).



**FIGURE 4.** Dessin du système limbique de Ramon Y Cajal. A : cortex entorhinal, B : cortex sensoriel, C : subiculum, D et E : hippocampe. Tiré de *Textura del sistema nerviosa del hombre y los vertebrados*, 1904, p.1028 Madrid: Nicolas Moya.

## 1.5 La neuroimagerie

### 1.5.1 L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode non invasive pouvant cartographier l'anatomie des structures internes et certains aspects fonctionnels *in vivo*. Contrairement à d'autres modalités d'imagerie médicale (e.g. tomographie par émission de positron, tomодensitométrie), cette technologie emploie des ondes électromagnétiques non ionisantes. Après 35 années d'utilisation clinique massive, on peut conclure que l'exposition à ce type d'onde n'a pas d'effets secondaires nuisibles pour la santé. En présence d'un champ magnétique à forte intensité, cette onde électromagnétique est employée pour produire des images du corps humain représentant la distribution de noyaux d'hydrogène et leurs relations avec leur environnement physique immédiat (e.g. eau intra/inter-cellulaire, lipides) (Grainger 2008). Cette modalité permet d'acquérir des images bi-dimensionnelles (e.g. plans sagittal, coronal et transversal) ou tri-dimensionnelles.

L'IRM de type quantitatif à haute résolution est un outil de grande valeur pour évaluer les changements structuraux du cerveau dans de nombreuses maladies neurodégénératives (Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006). Par exemple, l'étude de la volumétrie basée sur l'IRM des structures du lobe médio-temporal (ex., hippocampe) est pertinente dans la différenciation de la MA du vieillissement normal (de Leon, Convit et al. 1996, Laakso, Soininen et al. 1998, Hamalainen, Tervo et al. 2007) (voir les sections 6.2, 6.3 et 6.4).

Il existe une grande variété de méthodes employées pour quantifier les pertes de volume de structures cérébrales en IRM (Ashburner, Csernansky et al. 2003): les mesures par régions d'intérêts (region-of-interest measurements) comme la segmentation de l'hippocampe (Prestia, Boccardi et al. 2011); la technique de « boundary shift integral » qui quantifie les différences entre deux IRM longitudinales (Freeborough and Fox 1998); la projection topographique de l'épaisseur corticale (cortical thickness mapping) (Lerch, Worsley et al. 2006); la morphométrie basée sur les voxels (voxel-based morphometry) (Chetelat and Baron 2003); la morphométrie basée sur le tenseur (tensor-based morphometry) (Morra, Tu et al. 2009) et la morphométrie haute-dimensionnelle (Duchesne, Caroli et al. 2008).

Dans notre projet de recherche, c'est à l'aide de la segmentation manuelle que nous avons déterminé les volumes de l'hippocampe et du cortex entorhinal. Cette méthode a été choisie, car elle permet d'identifier les patients avec la MA d'un groupe contrôle avec un haut degré de précision, c'est-à-dire entre 80-90% selon les études (Seab, Jagust et al. 1988, Jack, Petersen et al. 1992, Killiany, Moss et al. 1993, Lehericy, Baulac et al. 1994, Fox, Warrington et al. 1996, Laakso, Partanen et al. 1996, Jack, Petersen et al. 1997, Jack, Petersen et al. 1998, Laakso, Soininen et al. 1998, Frisoni, Laakso et al. 1999, Juottonen, Laakso et al. 1999, Colliot, Chetelat et al. 2008). Par ailleurs, il n'en demeure pas moins que la segmentation manuelle est la mesure



étalon, car les techniques automatisées n'ont pas encore la même fiabilité inter- et intra-juge (Frisoni and Jack 2011).

### **1.5.2 L'IRM et la maladie d'Alzheimer**

Les changements neuropathologiques de la MA s'amorcent plusieurs années avant que des anomalies aux tests neuropsychologiques ne soient détectables. Ainsi, la neuroimagerie structurale apparait comme un outil d'investigation prometteur pour le diagnostic précoce de la MA (Zamrini, De Santi et al. 2004). Des auteurs ont indiqué que l'atrophie de certaines structures du cerveau (le lobe médio-temporal, le lobe temporo-pariétal, l'hippocampe et le cortex entorhinal) ainsi que l'élargissement des espaces ventriculaires peuvent être considérés comme des signes caractéristiques de la maladie (Chetelat and Baron 2003, de Leeuw, Barkhof et al. 2004). De plus, il a été démontré que l'atrophie de l'hippocampe survient dans les stades précoces de la MA et que le degré d'atrophie détectée reflète la sévérité ou l'avancement de la maladie (Fox, Cousens et al. 2000, Cardenas, Du et al. 2003, Jack, Shiung et al. 2004).

De nombreuses études en IRM structurale ont confirmé l'existence d'une atrophie significative du cortex entorhinal (Killiany, Hyman et al. 2002) et de l'hippocampe chez les sujets avec une MA (Jack, Petersen et al. 1992, Laakso, Soininen et al. 1995, Jack, Petersen et al. 1997, Kaye, Swihart et al. 1997, Schuff, Amend et al. 1997, Jack, Petersen et al. 1998, Juottonen, Laakso et al. 1998, Krasuski, Alexander et al. 1998, Frisoni, Laakso et al. 1999, Juottonen, Laakso et al. 1999), et que cette atrophie s'observe en début d'évolution (Haroutunian, Perl et al. 1998, Haroutunian, Purohit et al. 1999). Ceci est cohérent avec le fait que la pathologie de la MA débute typiquement dans le cortex entorhinal et progresse ensuite vers l'hippocampe (Braak, Braak et al. 1993). De plus, on observe chez les patients une atrophie cérébrale généralisée, la perte de matière grise et l'augmentation des lésions de la matière blanche ; l'ampleur de ces atteintes est corrélée avec la progression de la maladie (Kidron, Black et al. 1997, Tanabe, Amend et al. 1997, Barber, Scheltens et al. 1999).

### **1.5.3 L'imagerie par résonance magnétique et le trouble cognitif léger**

La neuroimagerie a pris une place grandissante au cours des dernières années dans l'étude du MCI et plus précisément, du aMCI. En effet, dans un contexte de MA les altérations du cerveau débutent dans les lobes médio-temporaux (Braak and Braak 1991) et sont présentes chez les sujets avec un aMCI (Braak, Braak et al. 1993, Dubois and Albert 2004). Plusieurs grandes études ont révélé que le volume hippocampique des sujets avec un aMCI était plus petit que celui des sujets normaux, mais plus grand que celui des sujets avec une MA (Grundman, Petersen et al. 2004, Becker, Davis et al. 2006). Des études longitudinales ont aussi démontré que le volume hippocampique peut prédire la progression du aMCI vers la démence (Laakso, Frisoni et al.

2000, Jack, Shiung et al. 2004). Selon une autre étude, il semblerait que la combinaison de tests neuropsychologiques et du volume hippocampique prédit la progression du aMCI vers la MA (Jack, Petersen et al. 1999, Bennett, Wilson et al. 2002, Tabert, Manly et al. 2006, Wang, Lirng et al. 2006).

#### **1.5.4 L'imagerie par résonance magnétique et la dépression gériatrique**

L'IRM structurelle a également été utilisée dans l'étude de la LLD (Qiu, Taylor et al. 2009). Au cours des années 1990, plusieurs études en neuroimagerie ont identifié des anomalies de l'hippocampe ou du lobe médio-temporal dans la dépression majeure chez le jeune adulte et la dépression gériatrique avec des techniques non volumétriques (Krishnan, Doraiswamy et al. 1991, Rabins, Pearlson et al. 1991, O'Brien, Desmond et al. 1994, Greenwald, Kramer-Ginsberg et al. 1997). Plus récemment, les chercheurs ont étudié l'hippocampe et les structures associées à l'aide de la morphométrie basée sur les voxels. Bell-McGinty et ses collaborateurs (2002) pour ne nommer que ceux-là, ont noté que les sujets déprimés avaient un volume de matière grise diminué dans la région hippocampique droite par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, le volume de matière grise du complexe « hippocampe-entorhinal » était inversement proportionnel au nombre d'années depuis le premier épisode dépressif (Bell-McGinty, Butters et al. 2002). Finalement, chez les patients avec une dépression unipolaire, il y a une association négative entre le volume de l'hippocampe et le nombre d'épisodes (Videbech and Ravnkilde 2004, McKinnon, Yucel et al. 2009), mais aussi avec une durée de plus de deux ans d'un épisode dépressif.

Il n'y a cependant pas d'étude sur la LLD évaluant le volume du cortex entorhinal de façon spécifique. L'évaluation de cette structure apparaît pertinente dans l'étude de l'implication des symptômes dépressifs dans les troubles cognitifs. L'évaluation de l'atrophie hippocampique ou entorhinale dans un contexte de LLD est nécessaire à ce point. En effet, ces atrophies pourraient aider à prédire la progression vers la démence des sujets déprimés, ceux ayant des volumes hippocampique et entorhinal plus réduits seraient probablement plus à risque de démence. Par ailleurs, une implication moindre ou une plus importante du cortex entorhinal chez les sujets avec un LLD pourrait supporter l'hypothèse de différences étiologiques entre le LLD et le aMCI, et permettre de les distinguer.

#### **1.5.5 Les liens entre la cognition et la neuroimagerie structurelle**

De nombreuses études ont porté sur les liens entre la neuropsychologie et la neuroimagerie. Il semble que la performance au test de Folstein (*MMSE*), un test d'évaluation des fonctions cognitives et de la capacité mnésique, soit directement corrélée avec le volume hippocampique (Laakso, Soininen et al. 1995). Cependant, une méta-analyse portant sur la relation entre la performance mnésique et le volume hippocampique a démontré une variabilité considérable. Cette méta-analyse offre peu de support à l'idée

qu'un large volume hippocampique soit associé à une meilleure mémoire (Van Petten 2004). Il y a donc une certaine incertitude sur la nature du lien existant entre le volume de l'hippocampe et la mémoire (Muller, Greverus et al. 2005). Néanmoins, dans la majorité des recherches, l'atrophie hippocampique est associée à des déficits de la mémoire verbale comprenant les étapes d'encodage et de récupération (Chetelat, Desgranges et al. 2003). De plus, l'atrophie des lobes médio-temporaux est associée à la diminution de la mémoire chez les sujets avec un MCI amnésique (Dubois, Feldman et al. 2007).

Seuls quelques auteurs se sont intéressés au cortex entorhinal dont le volume n'est pas autant affecté par le vieillissement que celui de l'hippocampe chez les sujets dits normaux (Raz, Rodrigue et al. 2004). Dans le vieillissement dit « normal », l'atrophie du cortex entorhinal est davantage associée à une performance mnésique basse que celle de l'hippocampe (Rodrigue and Raz 2004). En ce qui a trait au aMCI, l'atrophie de la couche II du cortex entorhinal est d'ailleurs corrélée aux scores du MMSE (Velayudhan 2012). Le cortex entorhinal est aussi doté d'un pouvoir de discrimination entre un sujet aMCI et un sujet contrôle inférieur à 70% pour certains (Xu, Jack et al. 2000) et supérieure à 85% pour d'autres (Killiany, Gomez-Isla et al. 2000). Le cortex entorhinal semble d'ailleurs être un meilleur indicateur précoce de la neuro-dégénérescence liée à la MA que l'hippocampe dans le aMCI (de Leon, Bobinski et al. 2001, Dickerson, Goncharova et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004). Il est aussi un prédicteur plus sensible de déclin cognitif (Killiany, Hyman et al. 2002, de Toledo-Morrell, Stoub et al. 2004). Enfin, des études longitudinales en neuroimagerie ont démontré que les sujets avec un aMCI qui recevaient un diagnostic de MA avaient des volumes hippocampique et entorhinal plus petits à la base, et que l'atrophie du cortex entorhinal de ces sujets était plus importante que celle de l'hippocampe (Stoub, Rogalski et al. 2008). Le cortex entorhinal représente donc une structure fort importante à étudier dans la phase prodromique de la MA. Il serait même possible de prédire le déclin cognitif (mesuré via le MMSE) grâce à l'analyse de composantes hautement dimensionnelles via IRM dans les structures du lobe temporal médian (Duchesne, Caroli et al. 2009).

## **1.6 La comparaison entre le trouble cognitif léger avec ou sans symptômes dépressifs et la dépression gériatrique**

### **1.6.1 Le manque d'études neurobiologiques comparatives**

Il existe plusieurs études évaluant les volumes des lobes médio-temporaux chez les sujets atteints de aMCI ou de LLD. Une méta-analyse (Shi, Liu et al. 2009) ainsi que deux revues systématiques (Wolf, Hensel et al. 2004, Ries, Carlsson et al. 2008) concluent que les sujets avec un aMCI présentent une perte de volume significative de leur hippocampe et de leur cortex entorhinal comparativement aux personnes âgées sans trouble cognitif. Plus spécifiquement, dans la population de plus de 60 ans qui nous intéresse dans ce présent ouvrage, une revue systématique (Schweitzer, Tuckwell et al. 2001) indique un volume hippocampique

moins chez les sujets avec une LLD versus des sujets normaux. Aucune étude ne s'est cependant encore intéressée à l'atrophie du cortex entorhinal chez les LLD et ce, même si l'atrophie de cette région est un bon marqueur d'évolution vers la démence (Bobinski, de Leon et al. 1999).

L'atrophie des structures du lobe médio-temporal, comme l'hippocampe et le cortex entorhinal, a une signification clinique importante dans le aMCI. Il existe en effet une corrélation entre les symptômes cognitifs présents dans le aMCI et l'atrophie des structures du lobe médio-temporal (Killiany, Hyman et al. 2002, Rusinek, Endo et al. 2004, Duara, Loewenstein et al. 2008). Par ailleurs, l'atrophie de ces structures permet la prédiction de l'évolution du aMCI vers la démence (Duara, Loewenstein et al. 2008, Karas, Sluimer et al. 2008). Toutefois, ces associations avec l'atrophie des structures du lobe médio-temporal ne semblent pas avoir été étudiées abondamment dans la LLD.

Les changements de volume hippocampique dans la dépression ont été principalement interprétés selon deux hypothèses : le stress toxique et le prodrome de démence. L'hypothèse du stress toxique prédit que la réduction volumétrique de régions spécifiques du cerveau est corrélée avec l'âge précoce du début de la maladie et sa durée (Sheline, Wang et al. 1996). Cette hypothèse réfère au concept de cascade de glucocorticoïdes et d'hypercortisolémie lié au dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, tel que décrit par Sapolsky et ses collaborateurs (1986). L'hypersécrétion continue de glucocorticoïdes mène éventuellement à une perte neuronale au niveau de l'hippocampe (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Kempton, Salvador et al. 2011).

Certains auteurs proposent que l'atrophie hippocampique est davantage associée avec la LLD à début tardif que celle à début précoce, et que la pathophysiologie initiale de la MA pourrait générer à la fois une atrophie hippocampique et des symptômes dépressifs chez les personnes âgées (LLD à début tardif) (Steffens, Byrum et al. 2000, Lloyd, Ferrier et al. 2004). À partir de leurs nombreuses observations, Smith et Alexopoulos (2009) avancent que la circuiterie neuronale de la LLD est différente de celle des patients déprimés plus jeunes. Ces observations soulignent la différence possible entre la pathophysiologie de la LLD à début tardif et celle à début précoce. Encore une fois, davantage d'études dans ce domaine sont requises pour identifier plus clairement les mécanismes causant l'atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal en LLD.

Ces deux structures du lobe médio-temporal (l'hippocampe et le cortex entorhinal) représentent donc des marqueurs biologiques du aMCI et possiblement de la LLD. À la lumière de la recension ci-haut, il est possible de faire certaines suppositions. Si le cortex entorhinal est diminué chez les sujets présentant un aMCI sans symptômes dépressifs (aMCI/D-) et non chez les sujets aMCI/D+, groupe qui a la plupart du temps été

exclu des études en raison de la dépression et qui n'a pas été spécifiquement étudié en neuroimagerie, cela soulève un questionnement sur le plan nosologique. Le aMCI/D+ doit-il être considéré comme un sous-type de aMCI selon la définition de Petersen (2004) ou une forme sous-clinique de LLD? Par ailleurs, il ne semble pas avoir d'étude comparant les volumes de l'hippocampe et du cortex entorhinal entre les sujets avec un aMCI et ceux avec une LLD. Des atteintes différentes de ces deux structures pourraient mettre en évidence des différences neurobiologiques permettant de distinguer le aMCI et la LLD qui sont plutôt similaires d'un point de vue clinique et neuropsychologique.

De surcroît, ces questionnements méritent que des études de neuroimagerie comparant systématiquement les sujets avec un aMCI (ou aMCI/D+) et ceux avec une LLD soient réalisées. En effet, le aMCI et la LLD semblent partager des mécanismes pathophysiologiques communs et distincts, bien que ceux-ci demeurent encore peu connus. Il semble néanmoins que l'hippocampe et le cortex entorhinal, deux structures du lobe médio-temporal, puissent nous aider à mieux établir le lien entre le aMCI et la LLD. On peut supposer que les volumes des deux structures seront différents entre les groupes. En effet, considérant que le cortex entorhinal est un meilleur indicateur précoce de la neuro-dégénérescence liée à la MA que l'hippocampe dans le aMCI (de Leon, Bobinski et al. 2001, Dickerson, Goncharova et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004), mais qu'il est aussi un prédicteur plus sensible de déclin cognitif (Killiany, Hyman et al. 2002, de Toledo-Morrell, Stoub et al. 2004), il est possible de penser que le syndrome le plus associé à la MA ait un cortex entorhinal davantage réduit.

## **1.7 Objectifs et hypothèses**

### **1.7.1 Objectifs**

Le premier objectif de ce mémoire est de faire une recension narrative des écrits sur la réduction de volume de l'hippocampe et du cortex entorhinal chez les sujets avec un aMCI ou une LLD afin d'illustrer l'importance de comparer ces groupes en IRM. Il apparaît aussi important d'identifier si des études de neuroimagerie se sont plus spécifiquement penchées sur le aMCI/D+.

Le deuxième objectif est d'identifier les différences en terme de volume de l'hippocampe et du cortex entorhinal chez les personnes atteintes de aMCI, aMCI/D+ ou LLD pour ainsi mieux distinguer ces manifestations prodromiques de la MA à l'aide de la neuroimagerie.

### **1.7.2 Hypothèse générale**

À la lumière des connaissances actuelles, il semble exister des différences en terme de volume et de forme de l'hippocampe et du cortex entorhinal chez les personnes atteintes de aMCI avec ou sans symptômes

dépressifs et LLD. En effet, notre hypothèse principale sous-tend que les volumes de l'hippocampe et du cortex entorhinal sont moins réduits en aMCI/D+ et en LLD versus en aMCI, car d'un point de vue nosologique, l'aMCI/D+ semble avoir une plus grande proximité avec la LLD, et l'aMCI serait donc plus proche de la MA.

## **Chapitre 2**

### **Medial Temporal Lobe Volumes in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Late-Life Depression: Research Synthesis**





## RÉSUMÉ

Il existe des différences et des similitudes entre la présentation clinique et le pronostic du aMCI et de la LLD. À l'heure actuelle, nous avons toutefois peu de connaissances sur les mécanismes pathophysiologiques communs et distincts de ces deux syndromes qui surviennent fréquemment de façon simultanée. Dans cette revue de littérature, nous avons examiné l'atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal à l'aide de 17 études aMCI et 9 études LLD. La réduction hippocampique totale est significative dans près de 100% des études aMCI et 50% des études LLD. Les déficits volumétriques de l'hippocampe total et latéral observés dans les études LLD apparaissent similaires à ceux observés dans les études aMCI. La réduction volumétrique du cortex entorhinal total est significative et plus importante que celle de l'hippocampe dans toutes les études aMCI. Aucune étude LLD n'a étudié le volume du cortex entorhinal. De façon générale, les critères d'exclusion et les caractéristiques démographiques étaient plutôt semblables pour la plupart des études. Cependant, les caractéristiques de neuroimagerie et les protocoles de segmentation varient grandement ce qui pourrait avoir une influence sur la comparaison des études. Les futurs projets de recherche devraient investiguer simultanément l'aMCI et la LLD et utiliser des protocoles de segmentation standardisés pour avoir une meilleure compréhension de l'association entre l'aMCI et la LLD.



**MEDIAL TEMPORAL LOBE VOLUMES IN  
AMNESTIC MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND LATE-LIFE DEPRESSION:  
RESEARCH SYNTHESIS**

Jean-François Morin <sup>a</sup>, Carol Hudon <sup>a, b</sup>, Simon Duchesne <sup>a, c, \*</sup>

<sup>a</sup> Institut universitaire de santé mentale de Québec, 2601, de la Canardière, Local F-4435, Québec (Québec), Canada G1J 2G3, Telephone: +1 418 663 5741, Fax number: +1 418 663 5971, jean-francois.morin.8@ulaval.ca, simon.duchesne@crulrg.ulaval.ca

<sup>b</sup> École de psychologie, Université Laval, Pavillon Félix-Antoine-Savard, 2325, rue des Bibliothèques, Local 1116, Québec (Québec), Canada G1V 0A6, Telephone: +1 418 656 5383, Fax number: +1 418 656 3646, carol.hudon@psy.ulaval.ca

<sup>c</sup> Département de Radiologie, Faculté de Médecine, Université Laval, Pavillon Vandry, 1050, ave de la Médecine, Local 4873, Québec (Québec), Canada G1K 7P4, Telephone: +1 418 656 5255, Fax number: +1 418 656 3821

\* Corresponding author

Morin, J. F., C. Hudon and S. Duchesne (2012). "Medial temporal lobe volumes in amnesic mild cognitive impairment and late-life depression: reserch synthesis." Current Psychiatry Reviews **8**(3): 208-226.



## **ABSTRACT**

There are important similarities and differences between the clinical presentation and prognosis of amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and late-life depression (LLD). However, very little is known about the shared and distinct pathophysiological mechanisms between both conditions, even though their frequent co-occurrence suggests a close association. In this research synthesis, we examined the extent of hippocampus (HC) and entorhinal cortex (ERC) atrophy as reported in 17 aMCI and 9 LLD studies. Total HC volume reduction was significant in almost 100% of aMCI and 50% of LLD studies when populations were compared to normal controls. Volume deficit for total and lateralized HC in LLD studies seemed fairly similar in terms of percentage to aMCI studies. Total ERC volume reduction was significant and larger than HC in all aMCI studies compared to normal controls. No LLD studies measured ERC volume. In general, exclusion criteria and demographic characteristics were fairly similar for most studies. However, imaging characteristics and segmentation protocols varied largely, which could impact the comparison of volume reductions in different studies. Future work investigating simultaneously both aMCI and LLD and using standardized imaging and segmentation protocol would be required to allow a better understanding of the association between aMCI and LLD.

## **KEYWORDS**

Mild cognitive impairment; Depression; Alzheimer's disease; Hippocampus; Entorhinal cortex; Magnetic resonance imaging



## 2.1 Introduction

*Amnesic mild cognitive impairment (aMCI)* and *late-life depression (LLD)* are two conditions associated with prodromal *Alzheimer's disease (AD)* in elderly populations (Steffens, Otey et al. 2006). On the one hand, there are important overlaps between clinical characteristics of aMCI and LLD. For example, depression, or depressive symptoms, is often observed in aMCI or nondemented individuals with memory changes, and may increase the risk of dementia (Li, Meyer et al. 2001, Copeland, Daly et al. 2003, Modrego and Ferrandez 2004). Conversely, cognitive deficits are frequently reported in LLD (Weingartner, Cohen et al. 1981, Brand, Jolles et al. 1992, van Reekum, Simard et al. 2000) and the persistence of these deficits increases the risk of dementia (Lee, Potter et al. 2007). There is also increasing recognition of some overlap between aMCI and LLD regarding affected brain regions, suggestive of a close association between (Jorm 2001, Zubenko, Zubenko et al. 2003). On the other hand, there are substantial differences between the two conditions due to possibly distinct etiologies, giving rise to different treatments courses. Moreover, while both aMCI and LLD are associated with progression, their relationship with AD is very different. If aMCI is generally assumed to be a prodrome of AD (Petersen 2004), depression may be either a prodromal symptom, a risk factor or affect the threshold for manifesting dementia (Jorm 2001).

Yet, very little is known about shared and distinct pathophysiological mechanisms between aMCI and LLD. In this literature review, we sought to synthesize results clarifying the role of specific brain regions in both conditions to guide future neuroimaging studies.

## 2.2 Amnesic mild cognitive impairment

In general, *mild cognitive impairment (MCI)* refers to a group of individuals with cognitive impairment of insufficient severity to interfere notably with activities of daily life and to constitute dementia. In 2001 (Petersen, Doody et al. 2001), and subsequently in 2004 (Petersen 2004), Petersen et al. defined the aMCI subtype using five criteria: i) memory complaint, preferably corroborated by an informant; ii) objective memory impairment for age; iii) essentially preserved general cognitive function; iv) largely intact functional activities; and v) not demented. In 2004, Winblad et al. (Winblad, Palmer et al. 2004) also recommended general criteria for MCI fairly similar to those of Petersen. Both approaches used criteria that referred to the same concept. The amnesic subtype of MCI has been described as a prodromal form of AD (Petersen 2004), especially given the fact that aMCI subjects have an approximately ten-fold increased risk of later progression to dementia, particularly AD, compared to healthy older adults (Gauthier, Reisberg et al. 2006).

In recent years, many studies have investigated prevalent psychological and behavioral symptoms in aMCI, e.g. (Lyketsos, Lopez et al. 2002). According to a systematic review by Apostolova and Cummings (Apostolova

and Cummings 2008), neuropsychiatric manifestations occur in 35-75% of MCI subjects and the most frequent symptoms are depression, apathy, anxiety and irritability.

### 2.3 Late-life depression

Clinically significant depressive symptoms are present in 11-30% of older adults internationally (Steffens and Potter 2008). Late-life depression is a concept defined as a major depressive episode occurring in older adults. It includes late-onset depression, defined as a depressive episode occurring for the first time after 60 years, and early-onset depression, which first onset occurs before the age of 60 and recurs or persists in later years. LLD is a mood disorder that produces sadness, negative self-regard, loss of interest in life, disruptions of sleep, appetite, thinking and/or energy level for more than two weeks, and that interferes with daily living (Steffens and Potter 2008). LLD diagnosis is based on the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)*. It remains difficult to diagnose because of its association to other medical conditions (e.g., dementia syndromes) and the heterogeneity of depression in geriatric populations (Small 1998). Finally, cognitive deficits are frequently observed in LLD with executive functions, attention, psychomotor activity and memory being most frequently affected (Weingartner, Cohen et al. 1981, Brand, Jolles et al. 1992, Lockwood, Alexopoulos et al. 2000, van Reekum, Simard et al. 2000).

### 2.4 Neurobiology

There is considerable evidence to show that *medial temporal lobe (MTL)* structures such as the *hippocampus (HC)* and *entorhinal cortex (ERC)* play an important role in memory. The HC has been reported as playing a fundamental role in episodic memory (Vargha-Khadem, Gadian et al. 1997, Tulving and Markowitsch 1998), while the ERC is considered an essential component of the MTL memory system, being the major excitatory input to the HC and supplying it with information from the multimodal cortical association areas (Xu, Liu et al. 2009). A strong correlation between MTL volumes and episodic memory performance has been associated to cognitive impairment (Dubois, Feldman et al. 2007).

The earliest AD-associated brain alterations, according to histopathological staging (Braak and Braak 1991), occur in MTL structures (e.g. HC and ERC) and are present in aMCI subjects (Braak, Braak et al. 1993, Dubois and Albert 2004). Among them, atrophy of the MTL has been associated to memory loss in aMCI (Laakso, Frisoni et al. 2000, Pennanen, Kivipelto et al. 2004). In particular, ERC atrophy seems to precede HC volume losses in MCI subjects when compared to AD (Pennanen, Kivipelto et al. 2004).

The neurobiological mechanism(s) relating depression to cognitive decline are poorly understood, though hypercortisolemia and vascular disease seem to have an important impact in depression (Butters, Young et al.



2008), possibly by disrupting fronto-subcortical circuits (Drevets, Price et al. 2008). At the same time, AD pathology could be a concurrent cause of HC atrophy in some individuals, and thus depressive symptoms may be indicative of prodromal AD (Butters, Young et al. 2008).

Several *magnetic resonance imaging (MRI)* studies assessing MTL volumes in either aMCI or LLD have been performed. One meta-analysis by Shi et al. (Shi, Liu et al. 2009), and two reviews by Ries et al. (Ries, Carlsson et al. 2008) and Wolf et al. (Wolf, Hensel et al. 2004) have concluded that patients with aMCI had lower HC and ERC volumes than cognitively healthy controls. Additionally, three meta-analyses by Campbell et al. (Campbell, Marriott et al. 2004), Videbech et al. (Videbech and Ravnkilde 2004) and McKinnon et al. (McKinnon, Yucel et al. 2009) have shown that both elderly and non-elderly patients with depression had a reduced HC when compared to healthy controls. One review by Schweitzer et al. (Schweitzer, Tuckwell et al. 2001) on LLD studies has indicated that HC was significantly reduced in LLD subjects when compared to healthy controls. Even though little is known about the shared and distinct pathophysiological mechanisms between both conditions, HC and ERC volumes could thus appear as putative biomarkers in aMCI and LLD.

Although aMCI and LLD share important clinical similarities and are both associated to AD progression, it appears that no neuroimaging study has yet compared HC and ERC volume deficits directly between aMCI and LLD subjects, especially in individuals with concomitant diseases (e.g. aMCI with depressive symptoms, or LLD subjects with memory impairment). In that context, a comparative literature review and research synthesis on HC and ERC volume reduction in aMCI and LLD subjects seems important in order to evaluate the pertinence of future neuroimaging studies comparing aMCI and LLD. As mentioned by Dierckx et al. (Dierckx, Engelborghs et al. 2007), considering the importance of an early and accurate diagnosis of AD, differentiation between aMCI and LLD appears as a crucial point. Therefore, future neuroimaging studies combining aMCI and LLD subjects and assessing HC and ERC volumes could contribute to identify differences between both conditions and clarify their nosologies, especially if considering subjects with concomitant symptoms.

In this review, we sought to (1) identify HC and ERC volume reductions in aMCI and LLD; (2) identify potential differences and/or similarities between volume deficits; and (3) synthesize and evaluate differences in clinical definitions, demographic, and technical characteristics of previous aMCI and LLD studies.

## **2.5 Method**

### **2.5.1 Search strategy**

Within the framework of a research synthesis, the authors examined each title and abstract to exclude obviously irrelevant reports and examined independently each full-text report to determine eligibility of articles.

We selected as the beginning of our search period the endorsement of the aMCI criteria by the American Academy of Neurology, based on a prospective study by Petersen et al. (Petersen, Smith et al. 1999). We performed a MEDLINE search of online listings between January 1999, corresponding to the first definition of MCI, and November 2011 using medical subject headings “atrophy”, “cognition disorders/diagnosis”, “cognition disorders/pathology”, “cognition disorders/physiopathology”, “depressive disorder, major/diagnosis”, “entorhinal cortex”, “hippocampus”, and “magnetic resonance imaging”. A free text search on the keywords “atrophy”, “cognition”, “depression”, “entorhinal cortex”, “hippocampus”, “MRI”, and “mild cognitive impairment” was also performed.

We included studies if they met the following criteria: 1) patient population with a diagnosis of either i) aMCI according to Petersen criteria (Petersen, Smith et al. 1999, Petersen, Doody et al. 2001, Petersen 2004) or fairly similar criteria such as Winblad et al. criteria (Winblad, Palmer et al. 2004); or ii) major depressive disorder (MDD) according to DSM-IV criteria; 2) presence of healthy controls in the study; 3) mean age of population at study equal or higher than 60 years old; 4) HC and/or ERC volumetric measurements at baseline obtained by expert manual tracing using MRI studies performed on scanners with field strength equal or superior to 1.0 Tesla <sup>2</sup> (Frisoni and Jack 2011).

### **2.5.2 Data extraction**

From the included studies, one investigator (J-F. M.) extracted data by means of a predefined form, including: author(s); year of publication; number of patients and controls; age at time of MRI scanning (mean, median, range); level of education (mean); MMSE score (mean); percentage of female subjects; treatment history, including electroconvulsive therapy; presence of alcoholism; presence of depression; presence of dementia; aMCI criteria; depression criteria; type of MRI scanner; power of MRI scanner; type of sequences; type of weighted images; presence and number of contiguous sections; slice orientation; in-plane resolution; slice thickness; voxel size; total, right and left HC volumes at baseline; total, right and left ERC volumes at baseline; atrophy percentages; and segmentation protocols.

---

<sup>2</sup> The most validated procedure to estimate HC and ERC volumes relies on expert manual outlining (i.e. segmentation) on high resolution T1-weighted MRI, following an established set of anatomical landmarks.

## 2.6 Results

### 2.6.1 Literature search and study selection

The search returned a total of 97 scientific papers, of which 74 were on aMCI, 23 on LLD, and none addressing both pathologies simultaneously. Twenty-six articles met the inclusion criteria defined above: 17 focused on aMCI and 9 on LLD.

We excluded 71 studies, as follows: (a) 17 studies had a population that did not correspond to Petersen's criteria of aMCI or similar criteria in other words, population that were defined by different or less precise criteria (Laakso, Frisoni et al. 2000, Wolf, Grunwald et al. 2001, Bottino, Castro et al. 2002, Killiany, Hyman et al. 2002, Wang, Swank et al. 2003, Chao, Schuff et al. 2005, Csernansky, Wang et al. 2005, Galton, Erzinclioglu et al. 2005, Geroldi, Rossi et al. 2006, Zhang, Schuff et al. 2007, Carlson, Moore et al. 2008, Eckerstrom, Olsson et al. 2008, Hall, Moore et al. 2008, Lavretsky, Zheng et al. 2008, Luckhaus, Cohnen et al. 2010, Sanchez-Benavides, Gomez-Anson et al. 2010, Shen, Saykin et al. 2010); (b) eight studies did not include healthy controls in the research protocol (Visser, Verhey et al. 2002, deToledo-Morrell, Stoub et al. 2004, Korf, Wahlund et al. 2004, Apostolova, Dutton et al. 2006, Fleisher, Sun et al. 2008, Karas, Sluimer et al. 2008, Tapiola, Pennanen et al. 2008, Dotson, Davatzikos et al. 2009); (c) six studies had mean population age lower than 60 years old (von Gunten, Fox et al. 2000, Hsu, Schuff et al. 2002, MacQueen, Campbell et al. 2003, Hickie, Naismith et al. 2005, Ridha, Barnes et al. 2006, Colla, Kronenberg et al. 2007); (d) one study had no information about MRI characteristics (Erten-Lyons, Howieson et al. 2006); (e) 13 studies did not use manual segmentation (Cherubini, Peran et al. , Rusinek, De Santi et al. 2003, de Leon, Mosconi et al. 2007, Teipel, Born et al. 2007, Andreescu, Butters et al. 2008, Colliot, Chetelat et al. 2008, Risacher, Saykin et al. 2009, Sanchez-Benavides, Gomez-Anson et al. 2009, Delaloye, Moy et al. 2010, McDonald, Gharapetian et al. 2010, Mueller, Schuff et al. 2010, Yassa, Stark et al. 2010, Avila, Ribeiz et al. 2011, den Heijer, Tiemeier et al. 2011); and (f) 26 studies had either no MRI-based measures (Sandstrom, Krishnan et al. 2006, Geerlings, den Heijer et al. 2008, Luchsinger, Honig et al. 2008, Panza, Capurso et al. 2008, Henneman, Vrenken et al. 2009, Owen, Hayward et al. 2011), no suitable volumetric MRI measurement technique (atrophy rate (Jack, Shiung et al. 2005); white matter change (Lind, Jonsson et al. 2006, Schmidt-Wilcke, Poljansky et al. 2009); gray matter concentration or density changes estimated using voxel-based morphometry (VBM) (Sheline, Wang et al. 1996, Bell-McGinty, Butters et al. 2002, Ballmaier, Kumar et al. 2004, Karas, Scheltens et al. 2004, Bell-McGinty, Lopez et al. 2005, Hamalainen, Tervo et al. 2007, Smith, Chebrolu et al. 2007, Whitwell, Petersen et al. 2007, Egger, Schocke et al. 2008, Karas, Sluimer et al. 2008, Balthazar, Yasuda et al. 2009, Rami, Gomez-Anson et al. 2009); medial temporal atrophy qualitative scoring (Geroldi, Rossi et al. 2006, Bouwman, Schoonenboom et al. 2007)); or no suitable presentation of results for our synthesis (Jack, Petersen et al. 1999, Kumar, Parslow et al. 2006, Apostolova and Cummings 2008)).

## 2.6.2 Demographic characteristics

Demographic characteristics - including number of participants, age, education, MMSE score and percentage of female subjects - are presented in Table 1 for aMCI and LLD studies. Three aMCI studies did not provide statistical analysis for demographic characteristics (Becker, Davis et al. 2006, Colliot, Chetelat et al. 2008, Morra, Tu et al. 2009). None of the LLD papers reported education and MMSE scores data, although three authors reported differences in MMSE scores. The average age for patients and control subjects in aMCI and LLD studies were similar in most studies, except in four LLD studies (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Steffens, Byrum et al. 2000, Zhao, Taylor et al. 2008, Qiu, Taylor et al. 2009), where age differences between patients and controls were reported as statistically significant. Education was reported significantly different between patients and control groups in only one aMCI (Pennanen, Kivipelto et al. 2004) and two LLD (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007) studies. MMSE scores were reported significantly different between patients and controls in seven aMCI (Du, Schuff et al. 2001, Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006, Wang, Lirng et al. 2006, Devanand, Pradhaban et al. 2007, Stoub, Rogalski et al. 2008, Wang, Liu et al. 2009, Xu, Liu et al. 2009) and three LLD (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007, Ballmaier, Narr et al. 2008) studies. Overall, MMSE scores of aMCI subjects were generally around two points lower than the control subjects. The percentage of female subjects was superior or equal to 50% in most aMCI studies - except five studies where it was under 50% (Phillips, Chertkow et al. 2004, Muller, Greverus et al. 2005, Wang, Lirng et al. 2006, Colliot, Chetelat et al. 2008, Wang, Liu et al. 2009) - and in all LLD studies. Only one LLD study reported significant sex representation difference between patients and control subjects (Steffens, Byrum et al. 2000).

## 2.6.3 Inclusion criteria

### 2.6.7.1 aMCI criteria

The selected 17 studies utilized different sets of criteria to identify participants with aMCI. Eight studies (Xu, Jack et al. 2000, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Muller, Greverus et al. 2005, Wang, Lirng et al. 2006, Yavuz, Ariogul et al. 2007, Whitwell, Shiung et al. 2008, Wang, Liu et al. 2009, Miettinen, Pihlajamaki et al. 2011) used a version of the Petersen criteria (see (Petersen, Smith et al. 1999, Petersen, Doody et al. 2001, Petersen 2004)), eight studies used their own criteria that were fairly similar to Petersen (Du, Schuff et al. 2001, Phillips, Chertkow et al. 2004, Becker, Davis et al. 2006, Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006, Devanand, Pradhaban et al. 2007, Stoub, Rogalski et al. 2008, Morra, Tu et al. 2009) (Wolf, Hensel et al. 2004), and one study defined aMCI as a *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* memory score below 1.5 S.D. of the normative database and absence of impairment of daily living (Jessen, Feyen et al. 2006). Three aMCI studies divided their aMCI population based on future conversion to probable AD (Devanand, Pradhaban et al. 2007,

Whitwell, Shiung et al. 2008, Wang, Liu et al. 2009). Since we were interested in baseline volumes, we included both subgroups in our analysis.

#### **2.6.7.2 Depression criteria**

The selected nine studies utilized DSM-derived criteria to identify participants with LLD. One study used the criteria for MDD from the *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd edition revised and the Hamilton Depression Rating Scale score of 18 or higher (Ashtari, Greenwald et al. 1999). Eight studies used the DSM-IV criteria for MDD (O'Brien, Lloyd et al. 2004, Taylor, Steffens et al. 2005, Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007, Zhao, Taylor et al. 2008, Qiu, Taylor et al. 2009), with three studies used the Hamilton score of 15 or higher (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Andreescu, Butters et al. 2008, Ballmaier, Narr et al. 2008), and two studies used the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale score of 20 or higher (Lloyd, Ferrier et al. 2004, O'Brien, Lloyd et al. 2004) as a complement to DSM-IV criteria. In all, four studies divided their LLD population in subgroups based on either onset of depression (Lloyd, Ferrier et al. 2004, Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007), presence of Apoe  $\epsilon 4$  allele (Qiu, Taylor et al. 2009), or remission of depression (Zhao, Taylor et al. 2008). Again, since we were interested in baseline volumes, we included all subgroups in our analysis.

#### **2.6.4 Exclusion criteria**

In aMCI studies, presence of neurological, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, alcoholism, stroke, epilepsy, hypothyroidism) were exclusion criteria in 11 out of 17 studies (Du, Schuff et al. 2001, Wolf, Hensel et al. 2004, Becker, Davis et al. 2006, Jessen, Feyen et al. 2006, Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006, Wang, Lirng et al. 2006, Devanand, Pradhaban et al. 2007, Colliot, Chetelat et al. 2008, Stoub, Rogalski et al. 2008, Morra, Tu et al. 2009, Wang, Liu et al. 2009). Medication likely to affect cognition was an exclusion criterion in two studies (Devanand, Pradhaban et al. 2007, Morra, Tu et al. 2009). Head trauma or structural brain alterations were exclusion criteria in four studies (Du, Schuff et al. 2001, Wang, Lirng et al. 2006, Yavuz, Ariogul et al. 2007, Wang, Liu et al. 2009).

In LLD studies, several exclusion criteria were reported. Among the most frequent were the presence of primary neurological illness or neurodegenerative disorder in eight out of nine studies (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Steffens, Byrum et al. 2000, Lloyd, Ferrier et al. 2004, O'Brien, Lloyd et al. 2004, Taylor, Steffens et al. 2005, Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007, Ballmaier, Narr et al. 2008, Zhao, Taylor et al. 2008, Qiu, Taylor et al. 2009); another major psychiatric illness in seven studies (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Steffens, Byrum et al. 2000, Lloyd, Ferrier et al. 2004, Taylor, Steffens et al. 2005, Ballmaier, Narr et al. 2008, Zhao, Taylor et al. 2008, Qiu, Taylor et al. 2009); substance and alcohol dependence/abuse in two studies when another major psychiatric illness was not an exclusion criterion (O'Brien, Lloyd et al. 2004, Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007); medication that might affect cognition in four studies (Steffens, Byrum et al. 2000, Lloyd, Ferrier et al. 2004,

O'Brien, Lloyd et al. 2004, Ballmaier, Narr et al. 2008); electroconvulsive in the last three months in two studies (Lloyd, Ferrier et al. 2004, O'Brien, Lloyd et al. 2004); MMSE score inferior to 24 in two studies (Andreescu, Butters et al. 2008, Qiu, Taylor et al. 2009); cognitive impairment in two studies (Lloyd, Ferrier et al. 2004, O'Brien, Lloyd et al. 2004). In the article by Janssen et al. (Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007), it was reported that a MMSE score higher than 15 was an exclusion criterion. However, we might assume that this was an error; the opposite - score lower than 15 - would be more relevant (Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007). We have not received an answer from the authors regarding this fact.

## **2.6.5 Technical characteristics**

### **2.6.5.1 Imaging characteristics**

Technical characteristics are presented in Table 2 for aMCI and LLD studies. Scanner field strength was 1.5 Tesla in all aMCI studies, and varied from 1.0 to 3.0 Tesla in LLD studies. There were at least eight different types of sequences identified in either group. Most studies used T1 weighted images except two aMCI studies that used T2 weighted images only (Wang, Lirng et al. 2006, Wang, Liu et al. 2009). Presence of contiguous sections was noted in six aMCI studies (Xu, Jack et al. 2000, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Becker, Davis et al. 2006, Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006, Stoub, Rogalski et al. 2008, Whitwell, Shiung et al. 2008) and three LLD studies (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Steffens, Byrum et al. 2000, Taylor, Steffens et al. 2005). Orientation of images was coronal for 15 studies out of 26; sagittal in 7, and transverse/axial for the remainder. Reconstructed voxel sizes varied from 0.77 to 3.75 mm<sup>3</sup> in aMCI studies, and from 1.0 to 3.1 mm<sup>3</sup> in LLD studies.

### **2.6.5.2 Segmentation protocols**

Protocols used for the segmentation of HC and ERC are described in Table 3. In the aMCI group studies, segmentation criteria protocols differed significantly as 12 different protocols were used to measure HC volumes, and three different protocols for ERC volumes. In the LLD group, 10 different segmentation protocols were used to measure the HC volume. The three most prevalent HC segmentation protocols were Narr et al. (Narr, Thompson et al. 2001), Watson et al. (Watson, Andermann et al. 1992), and Jack et al. (Jack 1994).

## **2.6.6 Hippocampus and entorhinal cortex volumes**

Volume measurements for aMCI and LLD subjects are shown in Table 4. Five aMCI papers did not provide quantitative measurement data but rather provided qualitative information concerning volume reductions (Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006, Stoub, Rogalski et al. 2008, Whitwell, Shiung et al. 2008, Morra, Tu et al. 2009, Wang, Liu et al. 2009). Moreover, in nine studies measurement units were not provided but could be deducted from absolute values. Total HC volumes varied from 2800 to 6100 mm<sup>3</sup> for aMCI subjects (mean

(SD))(4020 (1380) mm<sup>3</sup>) and from 3173 to 6800 mm<sup>3</sup> for aMCI-controls (4500 (1440) mm<sup>3</sup>); from 3487 to 6040 mm<sup>3</sup> for LLD subjects (5080 (1740) mm<sup>3</sup>) and from 3697 to 6090 mm<sup>3</sup> for LLD-controls (5640 (1530) mm<sup>3</sup>). Only six out of 17 aMCI papers reported volumes for the ERC (Xu, Jack et al. 2000, Du, Schuff et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Jessen, Feyen et al. 2006, Devanand, Pradhaban et al. 2007) (Miettinen, Pihlajamaki et al. 2011) while no LLD paper reported ERC measurements. Total ERC volumes varied from 387 to 2385 mm<sup>3</sup> for aMCI subjects (1430 (970) mm<sup>3</sup>) and 548 to 2726 mm<sup>3</sup> for controls (1860 (1050) mm<sup>3</sup>).

## **2.6.7 Hippocampus and entorhinal cortex volume differences**

Table 5 displays HC and ERC volume differences in aMCI and LLD subjects versus control subjects for the 26 studies (17 aMCI studies and 9 LLD studies). Volume differences are expressed in percentage and were calculated (J-F.M.) if they were not reported in the paper.

### **2.6.7.1 Hippocampal volume reduction**

Total HC volume (THCV) was significantly reduced in aMCI subjects when compared to controls in the 11 out of 12 studies that reported total HC values. The percentage of volume reduction ranged from 8.3% to 19.6% for total HC volume (mean: 12.8%; SD: 2.3%). Lateralized (left, right) HC volume deficits (LHCV, RHCV) were provided in 10 of the 17 aMCI studies. When comparing aMCI subjects to control subjects, right and left HC volume deficits were significant in all studies, except in two studies (Muller, Greverus et al. 2005, Miettinen, Pihlajamaki et al. 2011). The percentage of volume reduction ranged from 7.1% to 17.6% for right HC volume (11.4% (4.2%)), and from 6.5% to 18.3% for left HC volume (12.8% (3.8%)). In five out of nine aMCI studies in which lateral volumes were reported, greater volume deficit was observed in the left HC (Du, Schuff et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Jessen, Feyen et al. 2006, Wang, Lirng et al. 2006, Morra, Tu et al. 2009).

Total HC volume was evaluated in three out of 10 LLD studies, and significant in two of these studies (Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007, Andreescu, Butters et al. 2008). Lateralized HC volume reductions were reported in eight studies. No significant right or left HC volume reduction was observed in three studies (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Taylor, Steffens et al. 2005, Qiu, Taylor et al. 2009). In Zhao et al. (Zhao, Taylor et al. 2008), only left HC volume was significantly different. However, three studies provided significant results for lateralized HC volumes (Steffens, Byrum et al. 2000, Lloyd, Ferrier et al. 2004, Ballmaier, Narr et al. 2008). The percentage of volume deficits ranged from 5.5% to 13.8% for right HC volume (9.68% (3.39%)), and from 6.7% to 12.3% for left HC volume (8.97% (2.95%)). In Lloyd et al. (Lloyd, Ferrier et al. 2004), right and left HC volume reduction was only significant in the late-onset depression subgroup.

### **2.6.7.2 Entorhinal volume reduction**

Total ERC volume (TERCV) reduction was evaluated in seven out of 16 aMCI studies (Xu, Jack et al. 2000, Du, Schuff et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Jessen, Feyen et al. 2006, Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006, Devanand, Pradhaban et al. 2007, Stoub, Rogalski et al. 2008). Total ERC volume deficit was statistically significant in all seven studies. The percentage of total ERC volume reductions ranged from 12.5% to 29.4% (18.9% (5.7%)). Lateralized (right and left) ERC volume reductions (RERCV, LERCV) were reported in three studies. The percentage of volume deficit ranged from 11.0% to 25.1% for right ERC volume (17.1% (7.2%)), and from 14.1% to 25.4% for left ERC volume (19.0% (5.8%)). In all three studies, slightly greater volume deficit was observed in the left ERC volume compared to right ERC volume. No study compared ERC volume between LLD patients and control participants.

## **2.7 Discussion**

As emphasized by Steffens et al. (Steffens, Otey et al. 2006), aMCI and LLD share important clinical similarities and they both increase the risk of developing AD. Considering the importance of early and accurate diagnosis of AD, clarification of the similarities and differences between aMCI and LLD is crucial (Dierckx, Engelborghs et al. 2007). In this research synthesis, we aimed to compare HC and ERC volume reductions in aMCI and LLD and to report differences and/or similarities in atrophy measures in aMCI and LLD.

### **2.7.1 Summary of findings**

#### **2.7.1.1 Total hippocampal volume reduction**

Overall, authors reported significant total HC volume reduction in nearly 100% of aMCI studies. This is concordant with a review by Wolf et al. (Wolf, Hensel et al. 2004). The picture is mixed in LLD studies even though five meta-analyses by Arnone et al. (Arnone, McIntosh et al. 2011), Campbell et al. (Campbell, Marriott et al. 2004), Kempton et al. (Kempton, Salvador et al. 2011), McKinnon et al. (MacQueen, Campbell et al. 2003), and Videbech et al. (Videbech and Ravnkilde 2004), studying simultaneously elderly and non-elderly subjects, revealed that depressed subjects have significant total HC volume reduction compared to healthy control subjects. Mean total HC volume deficits differences when compared to their respective controls (and hence independent of variations in segmentation protocols) were fairly comparable between aMCI (-10.8%) and LLD (-10%) with similar standard deviations. Although limited by the fact that the present review is not a meta-analysis per se, our observations support the idea of shared pathophysiological mechanisms between both conditions (Jorm 2001, Zubenko, Zubenko et al. 2003).

#### **2.7.1.2 Lateralized hippocampus volume reduction**

In 66% of aMCI studies, volume reduction in left HC appeared slightly more important than in the right HC. This



is consistent with a previous review by Ries et al. (Ries, Carlsson et al. 2008) and a meta-analysis by Shi et al. (Shi, Liu et al. 2009), thus suggesting an asymmetrical HC involvement in the earliest stages of AD. In fact, the concept of selective vulnerability for the left hemisphere in AD has already been suggested by Bottino et al. (Bottino, Castro et al. 2002), with left MTL atrophy being followed by right MTL atrophy. In LLD, evidence for lateralization is equally divided, with studies reporting either slightly more important right HC volume reduction or no bilateral differences with controls. As a matter of fact, additional LLD studies would be required to explore asymmetrical involvement of the HC.

#### **2.7.1.3 Total and lateralized entorhinal cortex volume reduction**

When reported, total ERC volume differences with controls were always significant in aMCI. Only three studies provided data for lateralized ERC volumes. Overall, results from these investigations suggest that left ERC atrophy could be more important than right ERC atrophy, which suggests that ERC could have a vulnerability similar to the HC in aMCI. No LLD study has measured ERC.

#### **2.7.1.4 Hippocampus versus entorhinal cortex volume reduction**

Given atrophy percentages reported in Table 5, ERC volume differences are more important than HC in all aMCI studies. This finding goes along with the neurodegenerative progression of the tauopathy in AD, which is reported to start in the transentorhinal region and to spread to the ERC and perirhinal cortex before the hippocampus is involved (Braak and Braak 1991). As suggested by O'Brien et al. (O'Brien, Desmond et al. 1997), ERC volumes could therefore have a high sensitivity and specificity to differentiate AD patients from patients with depression. Future studies should evaluate the involvement of ERC in LLD subjects; we would hypothesize that ERC volume reduction is more important in aMCI than LLD due to the early impact of AD.

### **2.7.2 Variability of results**

The selected studies have good homogeneity in their definition of aMCI and LLD. Therefore inclusion criteria most probably did not contribute significantly to results variability. On the opposite, differences in the exclusion criteria of aMCI studies may have constituted a source of variability between studies. That is, four aMCI studies did not mention whether or not subjects with depressive symptoms were included in their protocol (Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Phillips, Chertkow et al. 2004, Whitwell, Shiung et al. 2008, Xu, Liu et al. 2009), which could be a confound factor when comparing to LLD studies. These same studies did not exclude subjects with alcoholism, which could affect cognition. Moreover, only 13% of aMCI studies excluded subjects taking medication that might affect cognition (Devanand, Pradhaban et al. 2007, Morra, Tu et al. 2009). Differences in exclusion criteria used in LLD studies were also observed. In fact, 40% of LLD studies excluded subjects taking medication that might affect cognition (Steffens, Byrum et al. 2000, Lloyd, Ferrier et al. 2004, O'Brien,

Lloyd et al. 2004, Ballmaier, Narr et al. 2008) and 20% excluded subjects that had an ECT three months before the MRI (Lloyd, Ferrier et al. 2004, O'Brien, Lloyd et al. 2004). A MMSE score inferior to 24 was an exclusion criterion in only 20% of LLD studies (Andresescu, Butters et al. 2008, Qiu, Taylor et al. 2009) as for presence of cognitive impairment (Lloyd, Ferrier et al. 2004, O'Brien, Lloyd et al. 2004).

Another probable source of variability relies on the demographic characteristics of the samples between previous studies. The mean ages of patients and control subjects were significantly different in 40% of LLD studies (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Steffens, Byrum et al. 2000, Zhao, Taylor et al. 2008, Qiu, Taylor et al. 2009); education in 6% of aMCI studies (Pennanen, Kivipelto et al. 2004) and 20% of LLD studies (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007); and percentage of female subjects in 10% of LLD studies (Steffens, Byrum et al. 2000). Comparison of aMCI and LLD studies appears difficult because of the variability of demographic characteristics between each other. Plus, in both type of studies, number of patients varied from 6 to 200, and mean ages from 64.0 to 82.0 years.

Amnesic MCI studies reported that participants were recruited in memory clinics, aging studies and/or research group data like the Alzheimer's Disease Patient Registry. Depending if subjects were recruited from clinics or the community, there is a possible selection bias that may affect homogeneity of aMCI groups. As discussed in Wang et al. (Wang, Liu et al. 2009), aMCI subjects recruited from clinics are typically more symptomatic and impaired than aMCI subjects that are recruited from the community. Therefore, aMCI studies with participants from memory clinics might overestimate HC and ERC volume reductions.

A further confound relates to the possible impact of collapsing aMCI groups that did and did not convert to AD together in our analysis, as well as including LLD independent of age of onset, presence of APOE $\epsilon$ 4, and remission of depression. There is too few information in the literature surveyed to conclusively determine the impact of all of these factors; yet, we would recommend they be controlled precisely in future studies.

### **2.7.3 Technical characteristics**

Multiple differences in technical characteristics, voxel size in particular, have an impact on the precision of the segmentation of both HC and ERC volumes. Most importantly, protocols for the segmentation of the HC and ERC volumes differ largely from one study to another. Though some delineation criteria for HC volume, such as Watson et al. and Insausti et al., are more widely used, most studies used different delineation criteria. As a result, 19 protocols were identified to delineate HC in the 26 aMCI and LLD studies, in addition to five studies that used their own protocols. Consequently, the comparability of mean volumes between studies is compromised, which is supported by the variability of HC and ERC volumetric measurements for the control

groups. In fact, mean volumes show a ratio of 2.1: 1 between lowest and highest values of mean total HC volumes for controls in aMCI studies, and 2.79: 1 for similar groups in LLD studies. This variability of mean volumes makes it difficult to compare volumes from one study to another. As pointed out by Geuze et al. (Geuze, Vermetten et al. 2005), even though manual volumetric assessment of the HC was considered as the 'gold standard', important variations exist among research studies and there is no standard protocol or methodology to which all researchers adhere. This is an issue being addressed by a harmonization initiative (Frisoni and Jack 2011).

Even though variability of volume measurements appears as an important issue, it remains that findings concerning HC volume are rather homogeneous. This is in accordance with a meta-analysis by Campbell et al. (Campbell, Marriott et al. 2004), which indicated that slice thickness or other scan parameters did not account for a substantive amount of variance in results, whereas clinical variables of the populations studied may account for much more of the discrepancy between findings.

## **2.8 CONCLUSION**

In this research synthesis, which focused on 17 aMCI and 9 LLD MRI studies, several observational conclusions may be pointed out: 1) Total HC volume reduction was significant in 92% of aMCI studies and 50% of LLD studies; 2) Volume deficits of total and lateralized HC in LLD studies seemed fairly similar in terms of percentage to aMCI studies; 3) Left HC volume reduction was more important than right HC volume reduction in 66% of aMCI studies that provided lateralized volumes; 4) Right HC volume deficit was more important than left HC volume loss in 100% of LLD studies that provided significant lateralized volume reduction; 5) Total ERC volume reduction was significant in all aMCI studies; 6) Left ERC volume deficit for aMCI subjects was significantly more important than right ERC in those studies that provided lateralized volumes; 7) No LLD studies measured ERC volumes; 8) Volume deficit appeared more important for the ERC than for the HC in all aMCI studies; 9) Differences in terms of demographic characteristics (i.e. number of participants, age, education, MMSE score and percentage of female subjects), exclusion criteria and technical characteristics among aMCI and LLD studies may constitute sources of variability between studies; and finally 10) Variability of HC and ERC volumetric measurements for the control groups.

In a larger perspective, future MRI studies should investigate HC and ERC in aMCI and LLD altogether as both conditions are very often associated and share similarities in terms of HC volumetry. They should use a harmonized protocol to allow comparison of results, and pay particular attention to confounding variables (e.g. APOE status). Since aMCI and LLD are both related to AD and affect a large part of the population, there is a need to elucidate the common and distinct pathophysiological mechanisms between them. As we know that

depression symptoms can modulate the cognitive deficits of aMCI (Hudon, Belleville et al. 2008, Brunet, Hudon et al. 2011) and predict a high likelihood of progression to dementia (Li, Meyer et al. 2001, Copeland, Daly et al. 2003, Modrego and Ferrandez 2004), we have searched for MRI studies on aMCI with concomitant depression. Nevertheless, our search did not return any paper. Future studies should compare HC and ERC in aMCI with or without concomitant depression to identify volumetric differences and explore the impact of depression on aMCI's nosology.

## **ABBREVIATIONS**

**AD**, Alzheimer's disease; **aMCI**, amnesic mild cognitive impairment; **CDR**, Clinical Dementia Rating; **DSM-IV**, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition; **ERC**, entorhinal cortex; **HC**, hippocampus; **LLD**, late-life depression; **MCI**, mild cognitive impairment; **MMSE**, Mini-Mental State Examination; **MRI**, magnetic resonance imaging; **MTL**, medial temporal lobe.

## **DISCLOSURES**

No actual or potential conflicts of interests.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This work was supported by operating grants from the Ministère du Développement Économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec and from the Québec Bio-Imaging Network. Carol Hudon and Simon Duchesne are supported by salary awards from the *Fonds de recherche du Québec - Santé*.

## TABLES

**TABLE 1.** Subjects' demographic characteristics and inclusion/exclusion criteria in aMCI and LLD studies

<b>Study and Year</b>	<b>Patients (N)</b> Mean age (years $\pm$ S.D.) Education (years $\pm$ S.D.) MMSE (score $\pm$ S.D.) Female subjects (%)	<b>Controls (N)</b> Mean age (years $\pm$ S.D.) Education (years $\pm$ S.D.) MMSE (score $\pm$ S.D.) Female subjects (%)	<b>Inclusion criteria</b>	<b>Exclusion criteria</b>
<b>aMCI</b>				
(Becker, Davis et al. 2006)	6 74.8 $\pm$ 8.4 12.7 $\pm$ 3.3 25.8 $\pm$ 2.7 50.0	20 70.1 $\pm$ 8.4 15.5 $\pm$ 1.9 - 60.0	Impairments in delayed recall verbal memory, non-verbal memory, or both	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, alcoholism, stroke or epilepsy)
(Devanand, Pradhaban et al. 2007)	37 aMCI-C 102 aMCI-NC 72.2 $\pm$ 7.1 64.8 $\pm$ 10 14.1 $\pm$ 4.5 15.6 $\pm$ 4.0 26.2 $\pm$ 2.2 28.0 $\pm$ 2.0 56.8 55.6	63 65.6 $\pm$ 9.4 16.8 $\pm$ 2.6 29.4 $\pm$ 0.8 54.8	Memory complaints, cognitive impairment ( $\geq$ 6 months and $\leq$ 10 years), no dementia, and no specific diagnosable cause for the cognitive impairment. MMSE score $\geq$ 22.	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, alcoholism, stroke or epilepsy) Cognitive impairment entirely caused by medications
(Du, Schuff et al. 2001)	36 75.1 $\pm$ 8.2 - 25.8 $\pm$ 3.6 52.8	40 75.1 $\pm$ 4.3 - 29.0 $\pm$ 0.9 50.0	Cognitive function not normal, no dementia. Some of the patients did not meet the criteria for MCI published by Petersen et al. 1999	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, alcoholism, stroke, epilepsy, hypertension, diabetes, major heart disease, or head trauma)
(Jessen, Feyen et al. 2006)	15 68.2 $\pm$ 5.5 12.7 $\pm$ 2.8 28.0 $\pm$ 1.7 60.0	14 66.5 $\pm$ 6.4 14.5 $\pm$ 2.7 29.0 $\pm$ 1.1 57.1	CERAD memory scores below 1.5 S.D. of the normative database and no impairment of daily living.	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, stroke, seizure, parkinsonism or epilepsy)
(Morra, Tu et al. 2009)	200 75.45 $\pm$ 7.03	100 76.62 $\pm$ 4.83	MMSE score $\geq$ 24, memory complaint, objective memory loss measured by	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major

	-	-	education-adjusted scores on WMS-R Logical Memory II, a CDR of 0.5, absence of significant enough levels of impairments in other cognitive domains so that criteria for dementia are not met, largely preserved activities of daily living, and an absence of dementia.	depression, alcoholism, stroke or epilepsy) Use of specific psychoactive medications (For more details, see the ADNI protocol)
	26.94 ± 1.86	29.14 ± 0.86		
	50.0	53.0		
(Miettinen, Pihlajamaki et al. 2011)	21	18	Petersen et al. 2001	-
	72.2 ± 7.0	70.8 ± 4.8		
	7.7 ± 2.4	7.7 ± 2.8		
	24.8 ± 3.7	27.6 ± 2.0		
	61.1	81.0		
(Muller, Greverus et al. 2005)	18	18	Petersen et al. 1999 and 2001 CDR score of 0.5	Metabolic diseases that can cause cognitive impairment, brain diseases as well depression and dysthymia
	67.3 ± 8.7	66.9 ± 9.0		
	11.8 ± 1.8	13.3 ± 3.2		
	25.2 ± 2.2	28.7 ± 1.0		
	38.9	38.7		
(Pennanen, Kivipelto et al. 2004)	65	59	Petersen et al. 1999	-
	72.8 ± 4.5	72.7 ± 4.3		
	6.7 ± 1.6	8.1 ± 3.2		
	24.0 ± 2.5	27.3 ± 1.8		
	66.2	62.7		
(Phillips, Chertkow et al. 2004)	16	15	Reported gradual decline (by individual or family) in memory function ≥ 6 months; impaired performance (i.e., ≥1.5 SD) on objective neuropsychological tests, no significant impairment in activities of daily living, and no dementia.	-
	75.8 ± 6.4	75.2 ± 5.5		
	10.4 ± 3.6	11.9 ± 2.8		
	27.6 ± 2.1	28.8 ± 1.2		
	33.3	50.0		
(Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006)	40	50	Impairment in the memory domain but no dementia.	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, alcoholism, stroke or epilepsy)
	77.9 ± 7.5	78.1 ± 6.0		
	16.2 ± 3.1	15.0 ± 2.8		
	27.2 ± 1.6	29.0 ± 0.9		

	60.0		70.0			
(Stoub, Rogalski et al. 2008)	18 82 ± 7.0 15.0 ± 4.0 27.4 ± 2.0 57.6		26 NCI 78.0 ± 6.0 16.0 ± 3.0 29.0 ± 1.0 68.6	Impairment in the memory domain but no dementia.	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, alcoholism, stroke or epilepsy)	
(Wang, Lirng et al. 2006)	58 76.3 ± 4.0 11.8 ± 4.3 25.9 ± 2.9 25.9		20 75.1 ± 3.7 11.8 ± 3.5 28.3 ± 1.2 45.0	Petersen et al. 2001 CDR score of 0.5	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, alcoholism, stroke or epilepsy) Structural brain alterations	
(Wang, Liu et al. 2009)	39 aMCI-S 75.6 ± 3.6 11.7 ± 3.3 26.6 ± 2.6 20.5	19 aMCI-P 77.6 ± 4.6 11.7 ± 5.7 24.4 ± 2.1 36.8	20 75.1 ± 3.7 11.8 ± 3.5 28.3 ± 1.2 45.0	Petersen et al. 2001 CDR score of 0.5	Neurologic, psychiatric or systemic conditions that can cause cognitive impairment (e.g. major depression, alcoholism, stroke or epilepsy) Structural brain alterations	
(Whitwell, Shiung et al. 2008)	21 aMCI-S M 79 (61, 97) M 15 (8, 20) M 27 (24, 30) 57	42 aMCI-P 79 (56, 96) 14 (7, 20) 26 (20, 29) 57	36 78 (59,93) 13 (8, 20) 29 (24,30) 57	Petersen et al. 2004	-	
(Wolf, Hensel et al. 2004)	26 f 79.5 ± 3.1 10.0 ± 1.4 26.0 ± 1.7 -	12 m 79.2 ± 2.7 11.4 ± 1.7 27.4 ± 1.6 -	21 f 78.9±2.4 12.5±3.3 29.1±0.7 -	14 m 78.9±2.8 11.9±2.4 28.7±0.7 -	Impairment in the memory domain but no dementia.	Severe physical handicaps, sensory deficits, neurologic, psychiatric or systemic conditions
(Xu, Jack et al. 2000)	30 78.4 ± 6.4 13.0 ± 3.4 25.7 ± 2.8		30 78.9 ± 6.2 13.5 ± 2.4 28.5 ± 1.6	Memory complaint documented by the patient and collateral source, normal generation cognition, normal activities, no dementia, objective memory impairment, and CDR score of 0.5.	-	

	83.3		83.3		
(Yavuz, Ariogul et al. 2007)	22 71.3 ± 5.6 8 (0-15) 26.6 ± 2.8 68.2		15 70.8 ± 5.9 9.5 (5-15) 28.9 ± 1.3 53.3	Petersen et al. 2001 CDR score of 0.5	Intracranial pathologies, dementias, medication for dementia, emotional disturbances, and primary depression

### LLD

(Ashtari, Greenwald et al. 1999)	40 74.3 ± 6.0 - - 71.0		46 71.4 ± 0.3 - - 60.0	DSM-III-R for MDD and HDRS score ≥ 18	Another major psychiatric illness Stroke or transient ischemic attack Severe or unstable physical illness Neurodegenerative disorder
(Ballmaier, Narr et al. 2008)	46 71.1 ± 7.7 - - 73.9		34 72.4 ± 6.9 - - 55.9	DSM-IV for MDD and HDRS score ≥ 15	Another major psychiatric illness Substance and alcohol dependence No psychotropic medication ≥ 2 weeks before imaging Illness or medication precluding cognitive testing Primary neurologic illness (dementia)
(Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007)	EOD 13 70.38 ± 8.3 - - -	LOD 15 72.67 ± 6.7 - - -	22 71.05 ± 7.5 - - -	DSM-IV for MDD	Substance and alcohol dependence Terminal somatic illness Primary neurologic illness (dementia) MMSE > 15



(Lloyd, Ferrier et al. 2004)	EOD 23 72.7 ± 6.7 - - 95.6	LOD 28 75.1 ± 5.8 - - 67.9	39 73.1 ± 6.7 - - 74.3	DSM-IV for MDD and MADRS score ≥ 20	Another major psychiatric illness Substance and alcohol abuse or dependence Sedative medication likely to affect cognitive function ECT in the 3 months preceding assessment Cognitive impairment CAMCOG score < 75 Insulin-dependent diabetes Physical illness or medical condition likely to affect HPA axis function Use of steroids Primary neurologic illness
(O'Brien, Lloyd et al. 2004)	61 73.9 ± 6.7 - - 78.7		40 73.3 ± 6.7 - - 75.0	DSM-IV for MDD and MADRS score ≥ 20	Cognitive impairment Stroke or transient ischemic attack Severe or unstable physical illness Substance or alcohol abuse Medication that might significantly affect cognition ECT in last 3 months Dementia
(Qiu, Taylor et al. 2009)		LLD no E4 14 68.8 ± 6.5 - - 50.0	LLD E4 31 68.9 ± 5.9 - - 67.8	DSM-IV for MDD	Another major psychiatric illness Substance abuse or dependence Antidepressants Dementia MMSE score < 24
(Steffens, Byrum et al. 2000)	66 71.7 ± 8.4 - - 77.3		18 67.1 ± 5.0 - - 50.0	DSM-IV for MDD or CES-D score ≥ 16	Another major psychiatric illness Alcohol or drug dependence Medication use or medical illness that could affect cognitive function Primary neurologic illness(dementia) Physical disability that precludes cognitive testing
(Taylor, Steffens et al. 2005)	135 70.0 ± 7.3		83 69.4 ± 6.3	DSM-IV for MDD	Another major psychiatric illness Alcohol or drug dependence

	-	-		Illness or medication precluding cognitive testing
	-	-		Primary neurologic illness(dementia)
	66.7		77.1	
(Zhao, Taylor et al. 2008)	D-R	D-NR	DSM-IV for MDD	Another major psychiatric illness
	24	37	43	Substance abuse or dependence
	66.9 ± 5.7	65.1 ± 5.3	69.0 ± 5.5	Primary neurologic illness(dementia)
	-	-	-	
	-	-	-	
	62.5	59.5	67.4	

- : data not reported

**TABLE 2.** MRI parameters for aMCI and LLD studies

Study and year	MRI Scanner	Strength (Tesla)	Sequence	Contrast	Contiguous Sections	Orientation	In-Plane Resolution X, Y (mm)	Slice Thickness Z (mm)	Voxel size (mm <sup>3</sup> )
<b>aMCI</b>									
(Becker, Davis et al. 2006)	-	-	-	-	Yes (124)	-	-	1.5	-
(Devanand, Pradhaban et al. 2007)	GE Signa	1.5	SPGR	T1	-	Coronal	0.9375 x 0.7031	2.0	1.318
(Du, Schuff et al. 2001)	Siemens Vision	1.5	DSE MPRAGE	T1	-	Sagittal Coronal	1.25 x 1.00 1.0 x 1.0	3.0 1.4	3.75 1.4
(Jessen, Feyen et al. 2006)	Philips Gyroscan	1.5	FFE	T1	-	Coronal	1.0 x 1.0	1.0	1.0
(Miettinen, Pihlajamaki et al. 2011)	Siemens Magnetom	1.5	MPRAGE	T1	-	-	1.0 x 1.0	1.0	1.0
(Morra, Tu et al. 2009)	GE, Siemens and Philips	1.5	MPRAGE MPRAGE	T1 T1	- -	Sagittal Sagittal	1.25 x 1.25 0.9375 x 0.9375	1.2 1.2	1.0 <sup>a</sup> 1.0 <sup>a</sup>
(Muller, Greverus et al. 2005)	Siemens Vision	1.5	MPRAGE	T1	-	Sagittal	-	1.0	-
(Pennanen, Kivipelto et al. 2004)	Siemens Vision	1.5	MPRAGE	-	Yes	Coronal	-	2.0	-
(Phillips, Chertkow et al. 2004)	GE Signa Philips Gyroscan	1.5 1.5	Fast gradient echo SPGR	T1 T1	- -	Sagittal Sagittal	- -	- -	1.0 1.0
(Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006)	GE Signa	1.5	Fourier-transform SPGR pulse	T1	Yes (124)	Coronal	0.86 x 1.15	1.6	1.58
(Stoub, Rogalski et al. 2008)	GE Signa	1.5	Fourier-transform SPGR pulse	-	Yes (124)	Coronal	0.86 x 1.15	1.6	1.58
(Wang, Lirng et al. 2006)	Siemens Vision	1.5	FSE	T2	-	Oblique coronal	0.51 x 0.51	3.0	0.77
(Wang, Liu et al. 2009)	Siemens Magnetom	1.5	FSE	T2	-	Oblique coronal	0.5078 x 0.5078	3.0	0.7742

(Whitwell, Shiung et al. 2008)	-	-	SPGR	T1	Yes (124)	Coronal Sagittal	-	1.6	-
(Wolf, Hensel et al. 2004)	Siemens Vision	1.5	MPRAGE	T1	-	-	0.9 x 0.9	1.5	1.215
(Xu, Jack et al. 2000)	-	1.5	SPGR	T1	Yes (124)	Sagittal	-	1.6	0.316
(Yavuz, Ariogul et al. 2007)	Siemens Allegra	3.0	Gradient echo	T1	-	Coronal	-	1.0	-

### LLD

(Ashtari, Greenwald et al. 1999)	Siemens Magnetom	1.0	FLASH	T1	Yes (63)	Coronal	1 x 1	3.1	3.1
(Ballmaier, Narr et al. 2008)	GE Signa	1.5	SPGR	T1	-	Coronal	0.86 x 0.86	1.4	1.04
(Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007)	Philips	1.5	Dual-turbo FSE	T1-T2	-	-	-	-	-
(Lloyd, Ferrier et al. 2004)	Siemens Magnetom	1.0	MPRAGE turbo FLASH	T1	-	Sagittal	1 x 1	1	1
(O'Brien, Lloyd et al. 2004)	Siemens Magnetom	1.0	MPRAGE turbo flash	T1	-	Sagittal	1 x 1	1	1
(Qiu, Taylor et al. 2009)	Trio	3.0	Turbo-flash pulse	T1	-	Coronal oblique	1 x 1	1	1
(Steffens, Byrum et al. 2000)	GE	1.5	Dual-echo FSE	-	Yes	Axial and coronal- oblique	-	3	-
(Taylor, Steffens et al. 2005)	GE Signa	1.5	Dual-echo and FSE	-	Yes	Axial and coronal- oblique	0.78 x 0.78	3	1.83
(Zhao, Taylor et al. 2008)	Trio	3.0	Turbo-flash pulse	T1	-	-	1 x 1	1	1

- : data not reported

<sup>a</sup> : final voxel size resampled to 1

**TABLE 3.** Segmentation protocols used in aMCI and LLD studies

Study and year	Measurements	Segmentation criteria
<b>aMCI</b>		
(Becker, Davis et al. 2006)	HC	Narr <i>et al.</i> , 2001, 2004; Watson <i>et al.</i> , 1992.
(Devanand, Pradhaban et al. 2007)	HC	Own criteria based on Bobinski <i>et al.</i> , 2000.
	ERC	Killiany <i>et al.</i> , 2002.
(Du, Schuff et al. 2001)	HC	Watson <i>et al.</i> , 1992.
	ERC	Insausti <i>et al.</i> , 1998.
(Jessen, Feyen et al. 2006)	HC	Own criteria
	ERC	Insausti <i>et al.</i> , 1998; Goncharova <i>et al.</i> , 2001.
(Miettinen, Pihlajamaki et al. 2011)	HC	Soininen <i>et al.</i> , 1994
	ERC	Insausti <i>et al.</i> , 1998
(Morra, Tu et al. 2009)	HC	Mega <i>et al.</i> , 2002; Narr <i>et al.</i> , 2002.
(Muller, Greverus et al. 2005)	HC	Pruessner <i>et al.</i> 2000
(Pennanen, Kivipelto et al. 2004)	HC	Laakso <i>et al.</i> , 1998.
	ERC	Insausti <i>et al.</i> , 1998.
(Phillips, Chertkow et al. 2004)	HC	Watson <i>et al.</i> , 1992.
(Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006)	HC	deToledo-Morrell <i>et al.</i> , 1997; Wilson <i>et al.</i> , 1996.
	ERC	Goncharova <i>et al.</i> , 2001.
(Stoub, Rogalski et al. 2008)	HC	deToledo-Morrell <i>et al.</i> , 1997; Wilson <i>et al.</i> , 1996.
	ERC	Goncharova <i>et al.</i> , 2001.
(Wang, Lirng et al. 2006)	HC	Lehericy <i>et al.</i> , 1994; Tien <i>et al.</i> , 1992.
(Wang, Liu et al. 2009)	HC	Lehericy <i>et al.</i> , 1994; Tien <i>et al.</i> , 1992.
(Whitwell, Shiung et al. 2008)	HC	Own criteria
(Wolf, Hensel et al. 2004)	HC	Own criteria
(Xu, Jack et al. 2000)	HC	Jack <i>et al.</i> , 1994 and 1998.
	ERC	Modified Insausti <i>et al.</i> , 1998.
(Yavuz, Ariogul et al. 2007)	HC	Own criteria

LLD		
(Ashtari, Greenwald et al. 1999)	HC	Ashtari <i>et al.</i> , 1990
(Ballmaier, Narr et al. 2008)	HC	Narr <i>et al.</i> , 2001; Watson <i>et al.</i> , 1992; Schuff <i>et al.</i> , 1997; and Pantel <i>et al.</i> , 1998.
(Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007)	HC	Baare <i>et al.</i> , 2001; Cahn <i>et al.</i> , 2002
(Lloyd, Ferrier et al. 2004)	HC	Own criteria based on Jackson & Duncan, 1996; Talairach & Tournoux, 1998.
(O'Brien, Lloyd et al. 2004)	HC	Jack <i>et al.</i> , 1999.
(Qiu, Taylor et al. 2009)	HC	GRID *
(Steffens, Byrum et al. 2000)	HC	GRID
(Taylor, Steffens et al. 2005)	HC	GRID
(Zhao, Taylor et al. 2008)	HC	GRID

∴ Automated labeling pathway (ALP) technique relies on atlas-based segmentation (in deformable registration approach) to measure regional volumetric differences between groups in number of predefined regions of interest (Wu *et al.*, 2006).

\* GRID program based on a manual point counting method (MacFall *et al.*, 1994).

**TABLE 4.** Hippocampal and entorhinal cortex volumetric measurements at baseline in amnesic mild cognitive impairment and late-life depression subjects

Reference	Units	Groups	Total hippocampus volume (THCV)	Right hippocampus volume (RHCV)	Left hippocampus volume (LHCV)	Total entorhinal cortex volume (TERCV)	Right entorhinal cortex volume (RERCv)	Left entorhinal cortex volume (LERCv)
<b>aMCI</b>								
(Becker, Davis et al. 2006) <sup>a</sup>	mm <sup>3</sup>	Control	4454.6	2292.7	2161.9			
		aMCI	3813.1	1889.4	1923.7			
(Devanand, Pradhaban et al. 2007)	cm <sup>3</sup>	Control	4.34			0.548		
		aMCI-C	3.49			0.466		
		aMCI-NC	3.94			0.387		
(Du, Schuff et al. 2001) <sup>b</sup>	mm <sup>3</sup>	Control	6327	3191	3135	2726	1383	1342
		aMCI	5657	2874	2783	2385	1231	1153
(Jessen, Feyen et al. 2006) <sup>b</sup>	mm <sup>3</sup>	Control	-	1855	1808	-	661	614
		aMCI	-	1602	1478	-	495	458
(Miettinen, Pihlajamaki et al. 2011) <sup>c</sup>	-	Control	-	14.66	13.86	-	7.28	7.27
		aMCI	-	14.09	13.06	-	5.66	5.47
(Morra, Tu et al. 2009) <sup>c</sup>	-		-	-	-			
(Muller, Greverus et al. 2005)	mL	Control	-	3.34	3.13			
		aMCI	-	3.21	2.83			
(Pennanen, Kivipelto et al. 2004) <sup>c</sup>	-	Control	31.73	16.37	15.36	17.49	9.02	8.47
		aMCI	29.10	15.20	13.90	14.66	7.65	7.00
(Phillips, Chertkow et al. 2004)	cm <sup>3</sup>	Control	3.4					
		aMCI	2.8					
(Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006) <sup>b</sup>	-		-			-		
(Stoub, Rogalski et al. 2008) <sup>b</sup>	-		-			-		
(Wang, Lirng et al. 2006) <sup>c</sup>	-	Control	6.8	3.5	3.3			
		aMCI	6.1	3.2	2.9			
(Wang, Liu et al. 2009) <sup>c</sup>	-							
(Whitwell, Shiung et al. 2008) <sup>b</sup>	-		-					

(Wolf, Hensel et al. 2004) <sup>b</sup>	cm <sup>3</sup>	Control		1.62	1.53
		aMCI		1.48	1.43
(Xu, Jack et al. 2000) <sup>d</sup>	-	Control	3.71		0.56
		aMCI	3.25		0.44
(Yavuz, Ariogul et al. 2007) <sup>b</sup>	mm <sup>3</sup>	Control		2958.5	2760.2
		aMCI		2546.3	2380.1
<b>LLD</b>					
(Ashtari, Greenwald et al. 1999)	mm <sup>3</sup>	Control	3697	1843	1853
		LLD	3487	1742	1745
(Ballmaier, Narr et al. 2008) <sup>a</sup>	mm <sup>3</sup>	Control		1308.45	1272.75
		LLD		1127.53	1116.10
(Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007) <sup>f</sup>	mL	Control	6.0		
		EOD	5.51		
		LOD	5.92		
(Lloyd, Ferrier et al. 2004) <sup>f</sup>	cm <sup>3</sup>	Control		3.0	2.8
		EOD+LOD		2.8	2.7
(O'Brien, Lloyd et al. 2004) <sup>f</sup>	cm <sup>3</sup>	Control		3.00	2.82
		LLD		2.83	2.72
(Qiu, Taylor et al. 2009)	mm <sup>3</sup>	Control		3607.9	3520.2
		LLD		3620.4	3381.6
		LLD E4		3533.1	3375.7
(Steffens, Byrum et al. 2000)	mL	Control		3.30	3.17
		LLD		2.98	2.92)
(Taylor, Steffens et al. 2005)	mL	Control	6.09	3.12	2.96
		LLD	6.04	3.09	2.95
(Zhao, Taylor et al. 2008)	mL	Control		3.65	3.55
		D-NR		3.60	3.36
		D-R		3.72	3.51

- : data not reported

<sup>a</sup> : Anatomical mesh modeling methods matched equivalent hippocampal surface points across subjects and groups.

<sup>b</sup> : Measurements were normalized to the total intracranial volume (TIV).

<sup>c</sup> : Measurements were normalized to the intracranial area.



- <sup>d</sup> : Measurements represent right plus left sided volumes divided by total intracranial volume.
- <sup>e</sup> : Measurements were normalized to the primary visual cortex (calcarine area).
- <sup>f</sup> : Measurements were normalized to whole brain volume.

**TABLE 5.** Hippocampal and entorhinal cortex volume reduction in amnesic mild cognitive impairment and late-life depression subjects versus control subjects

Reference	Comparison group	Total hippocampus volume (THCV) (%)	Right hippocampus volume (RHCV) (%)	Left hippocampus volume (LHCV) (%)	Total entorhinal cortex volume (TERCV) (%)	Right entorhinal cortex volume (RERCV) (%)	Left entorhinal cortex volume (LERCV) (%)
<b>aMCI</b>							
(Becker, Davis et al. 2006)	Control	14.4	17.6	NS			
(Devanand, Pradhaban et al. 2007)	Control	NC 9.2 C 19.6			NC 15.0 C 29.4		
(Du, Schuff et al. 2001)	Control	10.6	9.9	11.2	12.5	11.0	14.1
(Jessen, Feyen et al. 2006)	Control	15.9	13.6	18.3	25.4	25.1	25.4
(Morra, Tu et al. 2009)	Control		7.8	9.3			
(Miettinen, Pihlajamaki et al. 2011)	Control		NS	NS		22.3	24.8
(Muller, Greverus et al. 2005)	Control	NS	NS	9.6			
(Pennanen, Kivipelto et al. 2004)	Control	8.3	7.1	9.5	16.2	15.2	17.4
(Phillips, Chertkow et al. 2004)	Control	17.6					
(Stoub, deToledo-Morrell et al. 2006)	Control	↓			↓		
(Stoub, Rogalski et al. 2008)	Control	↓			↓		
(Wang, Limg et al. 2006)	Control	10.3	8.6	12.1			
(Wang, Liu et al. 2009)	Control						
(Whitwell, Shiung et al. 2008)	Control	S ↓ P ↓					
(Wolf, Hensel et al. 2004)	Control		f15.4m8.6	f17.2m6.5			
(Xu, Jack et al. 2000)	Control	12.4			21.4		
(Yavuz, Ariogul et al. 2007)	Control		13.9	13.8			
<b>LLD</b>							

(Ashtari, Greenwald et al. 1999)	Control		NS	NS
(Ballmaier, Narr et al. 2008)	Control		13.8	12.3
(Janssen, Hulshoff Pol et al. 2007)	Control	EOD 8.2		
		LOD NS		
(Lloyd, Ferrier et al. 2004)	Control		EOD	EOD
			NS	NS
			LOD 9.7	LOD 6.7
(O'Brien, Lloyd et al. 2004)	Control		5.5	NS
(Qiu, Taylor et al. 2009)	Control		NS	NS
(Steffens, Byrum et al. 2000)	Control		9.7	7.9
(Taylor, Steffens et al. 2005)	Control	NS	NS	NS
(Zhao, Taylor et al. 2008)	Control		D-R	D-R
			NS	NS
			D-NR	D-NR
			NS	

Empty cell: data not reported

Dark grey cell: significant atrophy

Pale grey cell: not significant



## **Chapitre 3**

### **Structural Neuroimaging of Concomitant Depressive Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment : A Pilot Study**



## RÉSUMÉ

La dépression gériatrique (LLD) et le trouble cognitif léger de type amnésique (aMCI) sont associés à la maladie d'Alzheimer. Quoique que les deux syndromes partagent des caractéristiques cliniques similaires, le diagnostic différentiel entre les deux est crucial. L'objectif de cette étude pilote est d'explorer les différences volumétriques entre l'hippocampe et le cortex entorhinal dans la LLD et l'aMCI avec ou sans dépression. Six sujets LLD, six sujet aMCI sans dépression et six sujets aMCI avec dépression ont été évalués et scannés à l'aide du même protocole d'IRM. La segmentation manuelle de l'hippocampe et du cortex entorhinal a été réalisée. Les résultats de comparaisons volumétriques révèlent que l'hippocampe est plus grande chez les sujets aMCI/D+ et LLD versus celui des sujets aMCI. Le cortex entorhinal gauche est légèrement plus petit en aMCI/D+. Les analyses de puissance ont révélé que 36 participants par groupe serait suffisant pour confirmer ces données. En conclusion, ces données suggèrent que l'aMCI peut être différencié de la LLD à l'aide de mesure d'atrophie cérébrale et que l'atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal en aMCI varie selon la présence ou non de symptômes dépressifs.





## Structural Neuroimaging of Concomitant Depressive Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study

Jean-François Morin<sup>a</sup>, Abderazzak Mouiha<sup>a</sup>,

Sandra Pietrantonio<sup>d</sup>, Simon Duchesne<sup>a, c</sup>, Carol Hudon<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, 2601 de la Canardière (F-4500), Québec (Québec), Canada G1J 2G3, Telephone: +1 418 663-5741  
jean-francois.morin.8@ulaval.ca, abderazzak.mouiha@crulrg.ulaval.ca simon.duchesne@crulrg.ulaval.ca

<sup>b</sup> École de psychologie, Université Laval, Québec (Québec), Canada  
carol.hudon@psy.ulaval.ca

<sup>c</sup> Département de radiologie, Université Laval, Québec (Québec), Canada

<sup>d</sup> McGill Centre for Studies in Aging, Faculty of Medicine, McGill University, Verdun (Québec), Canada,  
sandra.pietrantonio@mail.mcgill.ca

\* Corresponding author

*All authors have read the paper and have agreed to be listed as authors.*

Morin, J. F., A. Mouiha, S. Pietrantonio, S. Duchesne and C. Hudon (2012). "Structural neuroimaging of concomitant depressive symptoms in amnesic mild cognitive impairment: a pilot study." Dementia and geriatric cognitive disorders extra **2**(1): 573-588.



## **ABSTRACT**

Late-life depression (LLD) and amnesic mild cognitive impairment (aMCI) can both denote prodromal Alzheimer's disease. While the two concepts share common clinical features, differential diagnosis between them is crucial. The objective of this pilot study was to explore differences in terms of hippocampal (HC) and entorhinal cortex (EC) volume reduction between LLD and aMCI patients with (aMCI/D+ group) or without (aMCI group) depressive symptoms. Six LLD, six aMCI, and six aMCI/D+ participants were assessed using a structural magnetic resonance imaging protocol. Manual segmentation of HC and EC was carried out. Results of volumetric comparisons suggest that HC was larger in aMCI/D+ and LLD subjects compared to aMCI participants. Left EC mean volume was slightly lower in aMCI/D+. Power analyses revealed that 36 participants per group would suffice to confirm these findings. Overall, these pilot findings suggest that aMCI can be distinguished from LLD based on cerebral atrophy measures and that HC and EC atrophy in aMCI varies according to the presence or absence of depressive symptoms.

## **KEYWORDS**

Aging; Alzheimer's disease; depression; entorhinal cortex; hippocampus; mild cognitive impairment; prodromal; magnetic resonance imaging; medial temporal lobe



### 3.1 Introduction

Alzheimer's disease (AD) has become a major public health issue, given that age is a primary risk factor and life expectancy is increasing in developed countries worldwide (Qiu 2007). There is evidence that AD pathophysiological processes begin years before the diagnosis of clinical dementia (Morris 2005). Consequently, much research has been focused on the transitional state between normal aging and early AD (Xu, Meyer et al. 2002, DeCarli 2003, Palmer, Fratiglioni et al. 2003), often referred to as prodromal AD. Research has shown that prodromal AD can be identified in older adults with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) or patients with late-life depression (LLD).

The concept of aMCI generally applies to older adults showing cognitive decline that is greater than that expected for age and education level. Specifically, persons with aMCI present a cognitive complaint and show impaired episodic memory (with or without deficit in another cognitive domain) as indicated by age- and education-stratified norms. As a rule, cognitive symptoms are not severe enough to meet the criteria for dementia or to interfere significantly with activities of daily living (Petersen 2004, Gauthier, Reisberg et al. 2006). Nevertheless, several studies showed that aMCI is closely related to AD. In fact, it is generally assumed that elders with aMCI have approximately a tenfold increased risk of developing AD compared to healthy older adults (Petersen, Smith et al. 1999, Gauthier, Reisberg et al. 2006).

Late-life depression refers to a mood disorder occurring in aging and which diagnosis is generally based on DSM-IV-tr (American Psychiatric Association. 2000) criteria for major depressive episode. LLD encompasses both late-onset and early-onset cases (Panza, Frisardi et al. 2010). The neuropsychiatric symptoms of this syndrome can include depressed mood, anhedonia, sleep disturbances, psychomotor agitation or retardation, fatigue or loss of energy, feeling of worthlessness or guilt, diminished ability to think, and thoughts of death. Many patients with LLD also have cognitive deficits and these can affect episodic memory, executive functions, information processing speed, and visuospatial skills (Lockwood, Alexopoulos et al. 2000, Elderkin-Thompson, Kumar et al. 2004). Similar to aMCI, research has shown that LLD is associated with subsequent dementia (Geda, Knopman et al. 2006). More precisely, Byers and Yaffe (Byers and Yaffe 2011) reported that of 12 prospective studies, six found evidence supporting a twofold to fivefold increased risk of dementia associated with LLD (Hebert, Lindsay et al. 2000, Andersen, Lolk et al. 2005, Gatz, Tyas et al. 2005, Chen, Hu et al. 2008, Saczynski, Beiser et al. 2010, Byers, Covinsky et al. 2011).

There are several associations between aMCI and LLD. As mentioned above, both conditions may denote prodromal AD. Further, beside their cognitive deficits, up to 75% of elders with aMCI have concomitant

neuropsychiatric symptoms, the most prevalent being depression, apathy, anxiety, irritability, and sleep disturbances (Apostolova and Cummings 2008, Beaulieu-Bonneau and Hudon 2009). In addition, persons with aMCI or LLD may have similar cognitive and neuropsychiatric symptoms. That being said, differential diagnosis between aMCI and LLD is imperative because the pathophysiological mechanisms involved in each syndrome likely differ (Panza, Frisardi et al. 2010). Surprisingly, and as emphasized by experts convened by the National Institute of Mental Health (Steffens, Otey et al. 2006), investigations of these conditions have long proceeded along separate tracks; there is a crucial need to carry out more studies comparing aMCI and LLD patients. These kinds of studies will help clarifying the common and distinct mechanisms involved in these conditions (Steffens, Otey et al. 2006) and this, in turn, will put forward some sources of heterogeneity of the prodromal phase of AD.

Some authors attempted to differentiate the cognitive profile of aMCI and LLD patients. Research on this topic revealed that to some extent LLD patients can encode, consolidate and recognize items, but their self-retrieval processes are significantly impaired (Ilsley, Moffoot et al. 1995). On the other hand, the memory impairment in persons with aMCI alters virtually all memory processes (Belleville, Sylvain-Roy et al. 2008). Overall, the phenotypic differences that were evidenced in previous studies suggest the existence of distinct underlying pathophysiological mechanisms between aMCI and LLD syndromes. More precisely, considering that memory processes are not equally affected in aMCI and LLD, there could be differences between these conditions regarding the integrity of medial temporal lobe (MTL) structures. A recent literature review reveals that no study has yet addressed this issue (Morin, Hudon et al. 2012).

Besides the need of studies comparing aMCI and LLD patients, it is also necessary to clarify the role of depressive symptoms in older adults meeting the aMCI criteria. At this time, it is uncertain whether aMCI with concomitant depressive symptoms (aMCI/D+) should be considered as subclinical LLD or if it corresponds to a particular aMCI condition with higher risk of progression to AD (Simard, Hudon et al. 2009, Panza, Frisardi et al. 2010). This question can hardly be answered because most previous studies on aMCI excluded persons with aMCI/D+. Thus, knowledge on the nosological status of elders with aMCI/D+ is actually very scarce. Systematic investigation of these patients and their comparison with LLD or aMCI patients with no, or few, depressive symptoms (hereafter named aMCI), could help clarifying the importance of assessing depressive symptoms in the diagnosis of prodromal AD (Steffens, Otey et al. 2006).

Two studies have demonstrated that depression was a potentially useful clinical marker for identifying MCI subjects who are more likely to progress to AD (Teng, Lu et al. 2007, Lu, Edland et al. 2009). To date however, few studies compared aMCI and aMCI/D+ patients. One work revealed that the risk of developing AD is

doubled in persons with aMCI/D+ compared to aMCI counterparts (Modrego and Ferrandez 2004). A recent 2-year study revealed that subjects with aMCI/D+ stable over time demonstrated a decline on select neuropsychological tests and had higher rates of conversion to AD (62%) compared with stable aMCI subjects (Lee, Lu et al. 2012). At the semiological level, our studies revealed that aMCI and aMCI/D+ subgroups can be distinguished on tasks assessing episodic memory, semantic memory, and executive functions (Hudon, Belleville et al. 2008, Brunet, Hudon et al. 2011). An important question is whether the differences between the episodic memory impairment of aMCI/D+ and aMCI patients is associated with neurobiological differences. A related question is to what extent aMCI/D+ and LLD are similar or different on a neurobiological perspective.

Neuroimaging could further elucidate the underlying neurobiological correlates of aMCI, aMCI/D+, and LLD semiology. The strong correlation between MTL volumes and episodic memory performance is well known (Dubois, Feldman et al. 2007). Furthermore, the earliest AD-associated brain alterations, according to histopathological staging (Braak and Braak 1991), occur in MTL structures such as the hippocampus (HC) and the entorhinal cortex (EC). Atrophy of HC and EC is present in aMCI (Laakso, Frisoni et al. 2000, Wolf, Grunwald et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Ries, Carlsson et al. 2008, Shi, Liu et al. 2009) and has been associated to memory loss in these subjects (Laakso, Frisoni et al. 2000, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Duchesne, Caroli et al. 2009). In aMCI, HC helps predicting progression to dementia (Laakso, Frisoni et al. 2000, Jack, Shiung et al. 2004). However, EC is a better predictor of AD related neurodegeneration (de Leon, Bobinski et al. 2001, Dickerson, Goncharova et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004). In comparison to HC, EC appears to be less affected by normal aging (Raz, Rodrigue et al. 2004). EC thus appears as a crucial structure to evaluate. In LLD, atrophy of HC has also been documented (Steffens, Byrum et al. 2000) but yet no study measured EC volume in these patients (Morin, Hudon et al. 2010).

It is important to emphasize that all MRI studies assessing MTL volumes in aMCI or LLD have been conducted independently. Thus, it is difficult to estimate whether or not the degree of HC and atrophy is comparable between aMCI and LLD patients. Furthermore, to our knowledge no study has evaluated EC atrophy in LLD and aMCI/D+. Taking into consideration that EC is a better predictor of cognitive decline than HC (Killiany, Hyman et al. 2002, deToledo-Morrell, Stoub et al. 2004), it could represent an opportunity to differentiate prodromal AD syndromes, especially that neuropsychological differences exist between them. Henceforth, there exists no comparative MRI data between these groups. As the neurobiological mechanisms relating depression and cognitive impairment in older adults are poorly understood (Steffens, Otey et al. 2006), it is critical to obtain accurate biomarker data such as HC and EC to compare aMCI, aMCI/D+, and LLD patients. Differentiating these subgroups at high risk of developing dementia at the neurobiological level could help in

the development (or adaptation) of more personalized pharmacological and non-pharmacological therapies (Dierckx, Engelborghs et al. 2007).

The principal objective of this study is to investigate differences in HC and EC volumes between aMCI, aMCI/D+, and LLD individuals. We hypothesized that HC and EC volumes were less reduced in aMCI/D+ and LLD versus aMCI, as aMCI/D+ appears to be closer to LLD and aMCI to AD from a nosological point of view. In this article, we report our results from a pilot study aimed at providing evidence towards larger-scale feasibility. Our secondary objective is to formulate recommendations in order to improve the design of future MRI studies in aMCI, aMCI/D+, and LLD populations.

## **3.2 Methods**

### ***Participants***

This study included six aMCI, six aMCI/D+, and six LLD patients. All subjects gave informed written consent to participate in the study. The Ethics Research Committee of the Institut universitaire en santé mentale de Québec approved the study.

Experienced clinicians (general practitioners, neurologists, geriatricians, or psychiatrists) from Québec City (Québec, Canada) referred patients. The diagnoses of aMCI or LLD were made by the referring clinician and confirmed by the research team based on the results from clinical and cognitive instruments (see below).

Participants were aged 59 to 80 years old and their mother tongue was French. Patients with LLD were diagnosed using the DSM-IV-tr (American Psychiatric Association. 2000) criteria for major depression disorder. Participants from the aMCI and aMCI/D+ groups all met the criteria for single- or multiple-domain aMCI, as proposed by Petersen (Petersen 2004): i) memory complaint, preferably corroborated by an informant; ii) objective memory impairment for age; iii) essentially preserved general cognitive function; iv) largely intact functional activities; and v) not demented. None of the participants had dementia based on clinical assessment and the referring clinician judgment. The two aMCI subgroups were identified based on participants' score on the Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage, Brink et al. 1982). In aMCI, the GDS is a reliable screening tool for depression with sensitivity and specificity values of 95% and 67%, respectively, when a cut-off score of eight is applied (Debruynne, Van Buggenhout et al. 2009). We identified participants as aMCI/D+ if they had a score of eight or more on the GDS. Participants were identified as aMCI (with few, or no, depressive symptoms) when the GDS score was below eight. Finally, one must note that in the current study depression in aMCI/D+ patients was subclinical (i.e., it did not meet any DSM-IV mood disorder criteria).



For all participants, the exclusion criteria were: 1) history of traumatic brain injury; 2) presence of significant vascular risk factors (i.e. score higher than seven on the Hachinski scale (Hachinski, Iliff et al. 1975)); 3) former intracranial surgery; 4) history of neurological disorder of cerebral origin, including dementia, or associated with another demented state (e.g. multiple sclerosis, parkinsonism, frontotemporal dementia); 5) unstable metabolic or medical condition (e.g. uncontrolled diabetes, hypothyroidism); 6) general anesthesia in the last 12 months; and 7) contraindications to MRI. A specific exclusion criteria for aMCI/D+ and aMCI was a history or actual diagnosis of major depression disorder (American Psychiatric Association. 2000).

During the study, aMCI participants did not take neither antidepressants nor benzodiazepines. Antidepressants were taken by five aMCI/D+ subjects (three selective serotonin reuptake inhibitor, one serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, and one serotonin antagonist and reuptake inhibitor) and five LLD subjects (four selective serotonin reuptake inhibitor and one tricyclic antidepressant). Benzodiazepines were taken by only one aMCI/D+ and two LLD subjects. Antipsychotic medication was taken by one LLD participant.

### ***Neuropsychological and clinical assessment***

Senior neuropsychology research assistants, supervised by one of the authors (Hudon), evaluated participants over one 120-min session to provide quantification of clinical characteristics, cognitive functioning and functional status.

Following a semi-structured interview to document medical history, drug prescriptions and sociodemographic data, we used the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine, Phillips et al. 2005) to evaluate general cognitive functioning. The Hachinski ischemic scale (Hachinski, Iliff et al. 1975) assessed vascular risk factors. We administered the Questionnaire de plainte cognitive (Thomas-Anterion, Ribas et al. 2003) and the GDS (Yesavage, Brink et al. 1982) to assess cognitive complaints and depressive symptoms, respectively. We examined episodic memory using the Rappel libre/rappel indicé à 16 items (van der Linden, Adam et al. 2004), a free/cued word recall test used as a measure of verbal learning in French-speaking populations; the procedure of the Rappel libre/rappel indicé à 16 items is similar to the Free and Cued Selective Reminding Test (Grober, Buschke et al. 1988). We evaluated visuoconstructional abilities using the copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey 1970), and assessed early visuo-perceptual processes with the size-match task of the Birmingham Object Recognition Battery (Riddoch and Humphreys 1993). Subjects also performed the Coding subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler 1997) to estimate information processing speed. To examine language capabilities, participants performed a verbal fluency using Letter (T-N-P) and Category (animals) conditions (Consortium des Universités de Montréal et McGill 1996) as well as the 15-item version of the Boston Naming Test (Calero, Arnedo et al. 2002). Semantic memory and executive

functions were assessed using the picture version of the Pyramids and Palm Trees Test (Howard and Partterson 1992) and the California Stroop Test (Delis, Kramer et al. 2001), respectively. Finally, participants were administered the Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (Galasko, Bennett et al. 1997) to measure activities of daily living.

### ***Magnetic resonance imaging protocol***

One aMCI/D+ patient was diagnosed with AD by a medical doctor two months after his MRI exam. This participant was not excluded from this study because he was still considered in the prodromal phase of AD at the time of the MRI exam.

All MR images were acquired on a 3.0 Tesla Phillips at IRM Québec in Québec City (Québec, Canada). A standardized ADNI imaging protocol (Jack, Bernstein et al. 2008), including T1-weighted 3D MP-RAGE sagittal volumetric acquisition (repetition time 69 ms, echo time 3.13 ms, flip angle 8°, slice thickness 1 mm, in plane size 1 x 1 mm, no inversion, whole head coverage) was used.

We co-registered images to the ICBM152 pseudo-Talairach template space (Fonov, Evans et al. 2009). Then, an experienced tracer (S.B.) segmented manually the HC and EC on coronal slices using validated protocols by Pruessner et al. (Pruessner, Li et al. 2000, Pruessner, Kohler et al. 2002). The operator was blinded to all clinical data and diagnostic categories. Reported inter- and intra-rater intraclass reliability coefficients for this protocol are: right HC (0.94 / 0.91); left HC (0.86 / 0.94); right ERC (0.93 / 0.91); and left ERC (0.95 / 0.96).

### ***Statistical analyses***

We performed statistical analyses using SAS 9.2 for Windows (SAS/STAT and SAS/Graph software, SAS, Cary, NC). First, parametric testing (ANOVA) was done to compare the sociodemographic and clinical characteristics of aMCI, aMCI/D+, and LLD groups, and further confirmed by non-parametric testing (Wilcoxon). Second, we considered a one-way ANOVA (parametric and non parametric) design to evaluate, between groups, volumetric differences of left and right HC and EC. Third, in order to study the effect of certain variables on volumetric measurements, we used a regression model. The fitted model was:  $\hat{Y} = b_0 + b_1.age + b_2.education + b_3.hachinski + b_4.sex$ ; where  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$  and  $b_4$  are the estimated regression coefficients. Variables in this model (i.e. age, education, Hachinski score and sex) were included because of their significant impact on HC and EC volumetry. Given the small number of subjects, we used classical and bootstrap regression. For bootstrap regression, a model based on 10,000 re-samples drawing with

replacement from the original data was created to estimate regression coefficients. We then obtained predicted and residual values from both classical and bootstrap regressions. Finally, within the framework of a pilot study, we calculated the number of subjects necessary to detect significant differences between groups using an alpha value of 5% and a nominal power of 80%.

### 3.3 Results

#### ***Sample characteristics***

Table 1 reports the means ( $\pm$  standard deviation) and significance levels of demographic and clinical characteristics of participants. The groups did not differ regarding age and education level. The aMCI/D+ and LLD groups did not differ in sex distribution (five women versus one man), but did differ from the aMCI group (five men versus one woman). As expected, GDS scores were significantly higher in LLD and aMCI/D+ subjects than in aMCI participants ( $p = 0.0001$ ). In regards to instrumental activities of daily living and vascular risk factors (Hachinski score), all three groups were similar. Participants with LLD had higher mean MoCA score compared to aMCI and aMCI/D+ participants.<sup>3</sup> However, the groups did not differ on executive, information processing speed, visuoconstructive, language, and memory (semantic, episodic) measures.

#### ***Volumetric measurements***

Figure 1 depicts the mean ( $\pm$  standard deviation) volumes (mm<sup>3</sup>) of left (panel A) and right (panel B) HC and left (panel C) and right (panel D) EC in aMCI, aMCI/D+ and LLD patients. Inspection of data indicates that left HC was smaller in aMCI patients ( $3039 \pm 794$ ) than in aMCI/D+ ( $4232 \pm 1063$ ) and LLD ( $4041 \pm 1290$ ) patients. Similarly, right HC was smaller in aMCI patients ( $3357 \pm 905$ ) than in aMCI/D+ ( $4327 \pm 1084$ ) and LLD ( $4058 \pm 1236$ ) patients. Left EC mean volume was slightly lower in aMCI/D+ patients ( $838 \pm 336$ ) compared to aMCI ( $987 \pm 330$ ) and LLD ( $1118 \pm 390$ ) patients. Right EC mean volume appeared to be approximately equal between aMCI/D+ ( $957 \pm 447$ ), aMCI ( $943 \pm 170$ ), and LLD ( $927 \pm 240$ ) patients (*cf.* Table 2).

The one-way ANOVAs (parametric and non parametric) did not reveal any group effect regarding the different volumetric measurements ( $F_{2,15 \text{ LHC}} = 2.16$ ,  $p = 0.150$ ;  $F_{2,15 \text{ RHC}} = 1.28$ ,  $p = 0.307$ ;  $F_{2,15 \text{ LEC}} = 0.94$ ,  $p = 0.411$ ;  $F_{2,15 \text{ REC}} = 0.01$ ,  $p = 0.986$ ). Using T test, a gender effect was found for left and right HC ( $t_2 = 3.07$ ,  $p = 0.007$ ;  $t_2 = 2.79$ ,  $p = 0.013$ ) but not for left and right EC. Moreover, a classical regression did not reveal any significant association between independent variables (groups) and volumetric measurements; this was further confirmed

---

<sup>3</sup> The MoCA total score was not included in the fitted regression model (results below). By adding the MoCA to the other independent variables (age, sex, education, and Hachinski), we obtained a  $p$  value higher than 0.85. Moreover, when a Stepwise regression was applied, the MoCA was not retained as an important variable for its impact on HC and EC volumes.

by bootstrap regression, i.e. the probability of obtaining a significant association using multiple estimates coming from the same distribution was not significant.

### **Sample sizes**

Within the framework of a pilot study, we estimated the number of subjects needed to detect significant volumetric differences between groups using an alpha value of 5% and a nominal power of 80% (*cf.* Table 3). We found that the group size (i.e. total number of aMCI, aMCI/D+ and LLD participants) for left and right HC measurements should be at least 54 and 72, respectively. For left and right EC volume measurements, 108 and 6192 participants should be recruited, respectively. In other words, results above should be confirmed with 36 participants per group.

## **3.4 Discussion**

As emphasized in the Introduction, there is a need to elucidate the common and distinct mechanisms involved in aMCI and LLD (Steffens, Otey et al. 2006). It is also important to investigate aMCI/D+ patients more systematically because there is uncertainty whether these persons actually present subclinical LLD or if they correspond to a particular aMCI subtype (Simard, Hudon et al. 2009, Panza, Frisardi et al. 2010). With these considerations in mind, the present study aimed to provide preliminary evidence of differences in HC and EC volumes between aMCI, aMCI/D+, and LLD patients. Given the pilot status of the study, volume differences between groups did not reach statistical significance. Nonetheless, we observed smaller HC volume in aMCI, versus aMCI/D+ and LLD patients, in accordance with our hypothesis. Regarding EC volume, left EC was slightly smaller in aMCI/D+ compared to LLD patients, while no right EC difference was apparent between groups. In the future, these findings will need to be confirmed with larger sample sizes (i.e., 36 participants per group).

Hippocampal atrophy was less important in subjects with depression features (aMCI/D+ and LLD groups) compared to those with no, or few, depressive symptoms (aMCI group). This finding corroborates previous studies that investigated the association between depressive symptoms and episodic memory impairment in older adults at risk of developing AD (Bruce, Bhalla et al. 2008, Hudon, Belleville et al. 2008). That is to say, knowing that episodic memory in aMCI/D+ is somewhat less severely impaired compared to aMCI patients (Hudon, Belleville et al. 2008), and bearing in mind that virtually all memory processes are altered in aMCI (Belleville, Sylvain-Roy et al. 2008), but not in LLD (Ilisley, Moffoot et al. 1995), it was not surprising to find less HC atrophy in aMCI/D+ and LLD, compared to aMCI, patients. A recent study using tensor-based morphometry showed that aMCI/D+ exhibited significantly more frontal, parietal and temporal white matter

atrophy bilaterally over two years compared with aMCI subjects (Lee, Lu et al. 2012). This could be a result of separate degenerative processes that would corroborate with the clinical phenotype.

EC volume was not largely investigated in the literature on prodromal AD. In fact, our previous literature review (Morin, Hudon et al. 2012) identified only three aMCI studies providing data for lateralized EC volumes (Du, Schuff et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Jessen, Feyen et al. 2006), and no LLD studies have evaluated EC atrophy. Thus, to our knowledge the present work is in fact the first to investigate EC volumetry in LLD. Interestingly, left EC appeared to have a lower mean volume in aMCI/D+ subjects compared to aMCI and LLD subjects, while right EC volume appeared to be approximately equal between all groups. Again, these findings need to be confirmed with larger samples. Investigation of EC volume should be of use in studies interested in the differentiation of pre-AD syndromes knowing EC is a better predictor of AD related neurodegeneration (de Leon, Bobinski et al. 2001, Dickerson, Goncharova et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004) and of cognitive decline than HC (Killiany, Hyman et al. 2002, deToledo-Morrell, Stoub et al. 2004).

The fact that HC and EC volumes differed between groups underlines the variability of prodromal AD biomarkers. These preliminary differences could rely on various complex mechanisms. For instance, multiple biological pathways potentially link depression to dementia neuropathology: vascular disease; alterations in glucocorticoid levels and hippocampal atrophy; increased deposition of amyloid- $\beta$ ; inflammatory changes; and deficits of nerve growth factors or neurotrophins (Byers and Yaffe 2011). Further longitudinal work is necessary to elucidate these mechanisms in relation with AD development.

From a nosological point of view and based only on the present HC volume data, one could argue that aMCI/D+ is closer to LLD than aMCI. However, the left EC data and previous neuropsychological findings (Brunet, Hudon et al. 2011) suggest that the semiology and pathophysiology of aMCI/D+ differs from that of LLD. Of note, our neurobiological findings and previous neuropsychological data (Hudon, Belleville et al. 2008) also suggest the importance of considering aMCI/D+ as a separate entity from aMCI. In the latter group, the more important HC atrophy could be accounted for by particular pathophysiological mechanisms (e.g., higher deposition of amyloid- $\beta$  in aMCI compared to aMCI/D+ patients). Of course, this hypothesis remains speculative at this point. Nevertheless, we believe that our findings provide satisfactory evidence to support further investigations on that matter. Ultimately, such investigation could bring the development of more personalized interventions for the prodromal phase of AD.

Another finding of this study is that left HC appeared smaller than right HC in aMCI subjects only. Regarding aMCI/D+ and LLD patients, right and left HC volumes were fairly similar. Again, this can be viewed as

additional evidence that aMCI and aMCI/D+ involves to some extent distinct pathophysiological mechanisms. Moreover, if we refer to our literature review (Morin, Hudon et al. 2010), our results are consistent with the fact that in 66% of previous aMCI studies (Du, Schuff et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Jessen, Feyen et al. 2006, Wang, Lirng et al. 2006, Morra, Tu et al. 2009), volume reduction in left HC was more important than in right HC (for similar conclusions, see also the review by Ries et al. (Ries, Carlsson et al. 2008) and a meta-analysis by Shi et al. (Shi, Liu et al. 2009)). As for LLD patients, evidence for HC atrophy lateralization is controversial (Morin, Hudon et al. 2010), with studies reporting either slightly more important right HC volume reduction (Steffens, Byrum et al. 2000, Ballmaier, Kumar et al. 2004, Lloyd, Ferrier et al. 2004, O'Brien, Lloyd et al. 2004), or no bilateral differences (Ashtari, Greenwald et al. 1999, Taylor, Steffens et al. 2005, Qiu, Taylor et al. 2009), as in the current work. Additional LLD studies are required to clarify whether there is asymmetrical atrophy of the HC in these patients.

In our study, the aMCI/D+ group had a lower MoCA mean score than aMCI and LLD patients. This difference could first be attributable to the small sample size. It could also be explained by the fact that aMCI/D+ have more severe executive deficits (Hudon, Belleville et al. 2008) and this could have impacted the total MoCA score given the executive load of several items in this instrument. The pathophysiological correlates of executive deficits in aMCI/D+ could involve the presence of cerebrovascular lesions. As a matter of fact, white matter hyperintensities (WMH) are significantly associated with diagnosis and extent of cerebrovascular lesions (Yoshita, Fletcher et al. 2006). Furthermore, WMH are related to noticeable decline in global cognitive function (Appelros, Samuelsson et al. 2005, van der Flier, van der Vlies et al. 2005, Debette, Bombois et al. 2007, Dufouil, Godin et al. 2009, Jokinen, Kalska et al. 2009) and with rapid change in executive function or processing speed (Mungas, Harvey et al. 2005, van den Heuvel, ten Dam et al. 2006, Debette, Bombois et al. 2007, Jokinen, Kalska et al. 2009). Thus, we could make the hypothesis that aMCI/D+ have more WMH than aMCI patients (and possibly LLD patients too). This hypothesis would need to be verified in future studies.

One of the goals of this pilot study was to provide recommendations in order to improve the design of future research aiming to compare the neurobiological characteristics of aMCI, aMCI/D+ and LLD patients. Hence, in our opinion, the following points should be carefully considered in the future: 1) Increase the number of participants in each group to detect significant volumetric differences for right HC, left HC, and right EC; 2) Include measures of WMH; 3) Include other MRI measures (e.g., parahippocampal or amygdala atrophy, cortical thickness, diffusion tensor imaging); 4) Collect precise information about medications that can have an impact on cognition and brain structures (e.g., selective serotonin reuptake inhibitors); 5) Evaluate APOE  $\epsilon$ 4 status, as we know there is an association between APOE  $\epsilon$ 4 and emergent deficits in episodic memory (Bondi, Salmon et al. 1995); we could suspect that APOE  $\epsilon$ 4 status has an impact on MTL structures; 6)

Obtain more detailed information about the nature of depressive symptoms in aMCI/D+ in order to clarify their similarities and difference with those of LLD; 7) Consider the possibility for LLD patients to meet criteria for aMCI in order to compare four groups in a larger study (i.e., aMCI, aMCI/D+, LLD, LLD/MCI+); 8) Investigate in each group other biomarkers of AD such as CSF dosage of beta-amyloid and tau proteins or PET imaging of amyloid load; and 9) Conduct longitudinal studies to verify whether the groups of patients differ with regards to the type of dementia (e.g., AD, vascular, mixed) they eventually develop. Any demonstration of prognostic differences between these groups would reinforce the need to differentiate these syndromes in clinical practice and to develop adapted interventions for each category of patients.

### ***Limitations***

The first limitation of this study relates to the small number of participants, which could explain partially why results were not statistically significant in the present study. Though, the main findings emphasize the need to investigate aMCI, aMCI/D+ and LLD simultaneously. The second limitation relates to the medication of participants. Five LLD and five aMCI/D+ subjects were taking antidepressants and one aMCI/D+ and two LLD subjects took benzodiazepines while participating in the study. One should note that benzodiazepines have prominent central effects such as sedation, sleep induction, anxiety reduction, and anterograde amnesia (Nutt and Stahl 2010, Vermeeren and Coenen 2011). Moreover, the amnesic effects of benzodiazepines are thought to be mediated by GABA-A receptors containing  $\alpha 5$  subunits that are highly expressed in the HC and related regions (Nutt and Stahl 2010). Therefore, it appears important to assess benzodiazepine use with more accuracy in future studies because of its possible impact on cognitive functions and, hypothetically, on the classification of subjects. As for antidepressants, about 80% of aMCI/D+ and LLD participants were taking this medication in the present study. There is growing evidence that long-term antidepressant use may have a positive impact on hippocampal volume in patients with depression and therefore, have a neuroprotective role (Dhikav and Anand 2007, Malykhin, Carter et al. 2010). In our study, larger hippocampal volumes were observed in participants taking antidepressant, i.e. most aMCI/D+ and LLD subjects. Therefore, antidepressants could have partly explained HC volumetric differences between groups (aMCI/D+ and LLD versus aMCI).

The third limitation is that delays between neuropsychological evaluation and MRI exam varied from a couple of weeks to several months in certain cases. In future studies, this delay should be reduced as much as possible to diminish the risk of including participant who developed dementia at the time of the MRI exam.

### **3.5 Conclusions**

Previous studies indicated that aMCI, aMCI/D+ and LLD patients can be distinguished, to a certain extent, by their neuropsychological profiles (Hudon, Belleville et al. 2008, Brunet, Hudon et al. 2011). To our knowledge, this study is the first to focus on brain volumetric differentiation of the groups. Pre-AD syndromes have heterogeneous presentations and represent an opportunity for potential intervention with disease-modifying therapy (Sperling, Aisen et al. 2011). It thus appears critical to further explore the heterogeneous presentations of prodromal AD syndromes and identify biomarkers (such as MTL volumetry, PET imaging of amyloid load and WMH) that could help differentiating and treating prodromal AD conditions.



## **LIST OF ABBREVIATIONS**

A $\beta$ : amyloid- $\beta$ , AD: Alzheimer disease, aMCI: amnesic mild cognitive impairment, aMCI/D+: amnesic mild cognitive impairment with depression, aMCI: amnesic mild cognitive impairment without depression, EC: entorhinal cortex, GDS: Geriatric depression scale, HC: hippocampus, IUSMQ: Institute universités en santé mentale de Québec, LLD: late-life depression, MoCA: Montreal cognitive assessment, MRI: magnetic resonance imagery, MTL: medial temporal lobe, NIMH: National Institute of Mental Health.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This work was supported by operating grants from the *Ministère du Développement Économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec*, *Québec Bio-Imaging Network* and *Consortium d'imagerie en neurosciences et santé mentale de Québec*. SD and CH are recipients of salary awards from the Fonds de Recherche Québec – Santé. We are very grateful to Drs Sylvie Belleville, Claire Bouchard, Rémi Bouchard, Pauline Crête, Michel Dugas, Marie-Pier Fortin, Denise Gagné, Jacques Legrand, Valérie Plante for their help in recruiting participants. We thank Dr. Jens Pruessner from McGill University for his help in the segmentation protocol used in this study. Special thanks to Isabelle Tremblay (Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, QC) for her collaboration in participants' assessments.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conceived and designed the experiment: SD and CH. Performed the experiment: JFM. Analyzed the data: AM. Contributed to analysis tools: SP. Wrote the paper: JFM, SD and CH.

## **DISCLOSURE STATEMENT**

No actual or potential conflicts of interests.

## TABLES

**TABLE 1.** Means ( $\pm$  S.D.) and significance levels of demographic and clinical characteristics of participants

	Measure	aMCI (n = 6)	aMCI/D D+ (n = 6)	LLD (n = 6)	p value
Participants' characteristics	Gender	1f/5m	5f/1m	5f/1m	0.023
	Age (years)	70.7 $\pm$ 3.3	71.7 $\pm$ 7.7	71.5 $\pm$ 8.0	0.962
	Education (years)	16.0 $\pm$ 5.0	13.3 $\pm$ 5.6	15.8 $\pm$ 4.3	0.557
Depressive symptoms	GDS	4.8 $\pm$ 1.9 <sup>b, c</sup>	11.2 $\pm$ 1.5 <sup>a</sup>	14.2 $\pm$ 4.3 <sup>b</sup>	0.0001
IADLs	ADCS-ADL pat	40.0 $\pm$ 2.8	41.0 $\pm$ 2.7	38.40 $\pm$ 3.05	0.492
	ADCS-ADL car	62.5 $\pm$ 3.5	56.2 $\pm$ 10.1	60.8 $\pm$ 5.2	0.586
Vascular risk factors	Hachinski	1.7 $\pm$ 2.0	1.5 $\pm$ 1.4	2.5 $\pm$ 0.8	0.597
General cognitive state	MoCA	24.7 $\pm$ 2.9	22.5 $\pm$ 3.8 <sup>c</sup>	27.0 $\pm$ 1.2	0.045
Executive functions	Stroop D-KEFS (errors)	1.7 $\pm$ 2.2	3.2 $\pm$ 4.7	1.7 $\pm$ 1.9	0.649
Information processing speed	Digit Symbol (WAIS-III)	56.7 $\pm$ 16.7	47.2 $\pm$ 13.7	49.3 $\pm$ 15.5	0.546
Visuoconstruction	Rey-Osterrieth Complex Figure (copy score)	28.5 $\pm$ 5.4	28.7 $\pm$ 5.5	31.2 $\pm$ 3.6	0.619
Language	Naming (Boston-15 items)	13.0 $\pm$ 1.3	12.0 $\pm$ 1.4	12.3 $\pm$ 1.75	0.512
	Lexical evocation	33.0 $\pm$ 10.6	23.8 $\pm$ 6.5	32.5 $\pm$ 9.5	0.223
	Semantic evocation	14.8 $\pm$ 6.0	14.8 $\pm$ 2.3	13.8 $\pm$ 6.2	0.928
Semantic memory	Pyramids and Palm Trees	48.7 $\pm$ 1.9	48.0 $\pm$ 2.2	49.0 $\pm$ 1.3	0.659
Episodic memory	RL/RI-16 free recall *	6.5 $\pm$ 3.2	5.4 $\pm$ 2.3	8.9 $\pm$ 2.1	0.089
	RL/RI-16 total recall **	11.3 $\pm$ 3.6	11.7 $\pm$ 1.7	14.1 $\pm$ 2.5	0.205
	RL/RI-16 delayed free recall	5.7 $\pm$ 4.4	6.2 $\pm$ 2.0	9.8 $\pm$ 2.7	0.078
	RL/RI-16 total delayed recall	11.5 $\pm$ 4.9	11.8 $\pm$ 2.2	14.3 $\pm$ 1.8	0.284

aMCI = elderly persons with amnesic mild cognitive impairment without depressive symptoms; aMCI/D+ = elderly persons with amnesic mild cognitive impairment and depressive symptoms; LLD = elderly persons with depression; f = females; m = males; ns = not significant; GDS = Geriatric Depression Scale; IADLs = instrumental activities of daily living; ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory; pat = patient; car = caregiver; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; WAIS-III = Weschler Adult Intelligence Scale-Third Edition; RL/RI-16 = Épreuve de Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items.

\*This score was calculated as the mean number of words retrieved over the three free-recall trials.

\*\*This score was calculated as the mean total number of words retrieved on all free-recall plus cued-recall trials.

a p<0.05, compared to aMCI

b p<0.05, compared to aMCI/D+

c p<0.05, compared to LLD

**TABLE 2.** Mean ( $\pm$  S.D.) volumes ( $\text{mm}^3$ ) of medial temporal lobe structures of interest

<b>Volume</b>	<b>aMCI</b>	<b>aMCI/D+</b>	<b>LLD</b>
<b>LHC</b>	3039.2 $\pm$ 794.2	4232.7 $\pm$ 1063.0	4041.8 $\pm$ 1289.5
<b>RHC</b>	3357.2 $\pm$ 905.0	4326.5 $\pm$ 1083.9	4058.3 $\pm$ 1236.0
<b>LEC</b>	987.2 $\pm$ 329.7	838.2 $\pm$ 336.2	1117.8 $\pm$ 390.0
<b>REC</b>	943.2 $\pm$ 170.2	956.7 $\pm$ 447.1	926.8 $\pm$ 239.7

aMCI = elderly persons with amnesic mild cognitive impairment without depressive symptoms; aMCI/D+ = elderly persons with amnesic mild cognitive impairment and depressive symptoms; LLD = elderly persons with depression; LHC = left hippocampus; RHC = right hippocampus; LEC = left entorhinal cortex; REC = right entorhinal cortex.

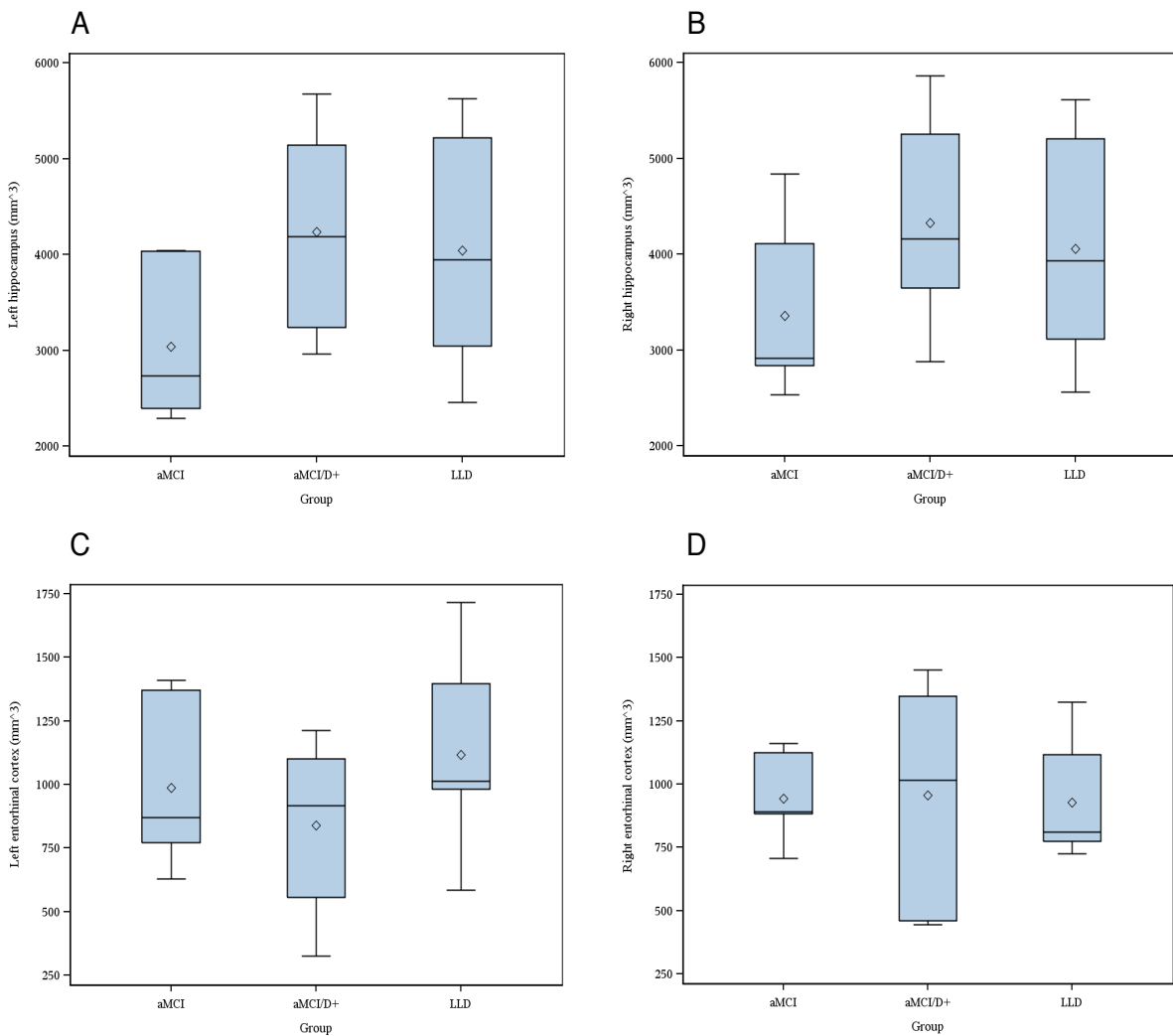
**TABLE 3.** Necessary number of subjects to detect a significant difference between groups given an alpha level of 5% and a nominal power of 80%

<b>Variable</b>	<b>Alpha</b>	<b>Nominal Power</b>	<b>Power</b>	<b>Size</b>
<b>LHC</b>	0.05	0.80	0.889	54
<b>RHC</b>	0.05	0.80	0.807	72
<b>LEC</b>	0.05	0.80	0.852	108
<b>REC</b>	0.05	0.80	0.801	6192

LHC = left hippocampus; RHC = right hippocampus; LEC = left entorhinal cortex; REC = right entorhinal cortex.

## FIGURES

**FIGURE 1.** Boxplots of hippocampus and entorhinal cortex mean volumes (mm<sup>3</sup>)



(A) Boxplots of right hippocampus mean volumes, (B) boxplots of left hippocampus mean volumes, (C) boxplots of left entorhinal cortex mean volumes, (D) boxplots of right entorhinal cortex mean volumes, aMCI = elderly persons with amnesic mild cognitive impairment without depressive symptoms; aMCI/D+ = elderly persons with amnesic mild cognitive impairment and depressive symptoms; LLD = elderly persons with depression; LHC = left hippocampus; RHC = right hippocampus; LEC = left entorhinal cortex; REC = right entorhinal cortex.

**Chapitre 4**

**Conclusion**



## 4.

### 4.1 Conclusion

En un peu plus de 25 ans, la recherche sur la MA est graduellement devenue prioritaire pour l'amélioration de la santé des personnes âgées. Au cours des prochaines années, les recherches sur cette maladie occuperont sans aucun doute une place encore plus importante dans le paysage scientifique canadien. En effet, en raison du vieillissement démographique qui caractérise la plupart des populations occidentales, il est attendu que la prévalence de personnes atteintes de la MA augmentera substantiellement dans les prochaines décennies.

Parmi les enjeux scientifiques actuels, on retrouve la nécessité de porter une attention particulière aux facteurs de risque de la maladie, par exemple ceux associés aux maladies cardio-vasculaires comme l'hypertension artérielle et le diabète, ainsi que les conditions pré-morbides associées telles que le MCI et la LLD. Par ailleurs, de plus en plus d'études s'intéressent aux facteurs de risque liés aux habitudes de vie (alimentation, activité physique, activités intellectuelles, etc.) et leur interaction avec la maladie d'Alzheimer. Des symptômes avant-coureurs de la phase prodromique peuvent être identifiés chez les personnes âgées qui en sont atteintes (Gauthier, Reisberg et al. 2006, Steffens, Otey et al. 2006). À cet effet, le MCI de type amnésique (aMCI) représente un concept valide de maladie d'Alzheimer prodromique (Morris, Storandt et al. 2001, Albert, DeKosky et al. 2011). De nombreuses études ont ainsi été réalisées afin d'établir les caractéristiques de cette condition et certains tests en neuropsychologie ont été mis au point pour permettre leur détection.

La détection précoce de la MA apparaît très importante, car elle permet aux personnes atteintes et leurs proches ainsi que la société de se préparer aux défis financiers, médicaux, organisationnels et émotionnels à venir. Avec les développements dans le traitement de la phase prodromique, la détection précoce pourra aussi éventuellement contribuer à la diminution des coûts exorbitants de soins de santé dans une population vieillissante (Shineman and Fillit 2009). À l'heure actuelle, la pharmacothérapie (ex. : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) vise surtout l'atténuation des symptômes de la démence et des troubles de comportement associés à la MA. De nombreuses équipes étudient d'autres modalités thérapeutiques qui pourraient s'avérer pertinentes dans le traitement précoce de la démence. En effet, des thérapies sont à l'essai pour prévenir ou réduire l'agrégation des protéines A $\beta$ -42 ou pour bloquer la cascade amyloïde; l'agrégation de A $\beta$  en plaques amyloïdes serait l'agent causal qui initierait une suite de transformations menant à la dégénérescence neurofibrillaire et à la perte neuronale (Hardy and Selkoe 2002). D'autres traitements précoces comme des traitements anti-inflammatoires, antioxydants ainsi que des stratégies de neuroprotection ou des méthodes pour rehausser les réseaux neuronaux impliqués dans l'apprentissage et la mémoire pourraient s'avérer tout aussi intéressants dans d'autres processus neurodégénératifs (Shineman and Fillit 2009). Certains laboratoires travaillent au développement de composés peptidométiques qui

activeraient les récepteurs à neurotrophine et protégeraient les neurones de la mort cellulaire (Longo, Yang et al. 2007), d'autres sur des procédés permettant une augmentation du nombre de récepteurs BDNF (*brain-derived neurotrophic receptor*) (Shineman and Fillit 2009). La stabilisation de la mitochondrie dans la prévention de la dégénérescence neuronale représente elle aussi une voie à explorer pour le traitement précoce de la MA (Shineman and Fillit 2009).

Outre la pharmacothérapie, il existe aussi des approches non-pharmacologiques incluant l'entraînement cognitif, la réadaptation cognitive et la thérapie par la stimulation cognitive qui apportent des bénéfices modestes mais significatifs, particulièrement la troisième modalité (Ballard, Khan et al. 2011). Certaines recherches ont porté plus spécifiquement sur l'alimentation. La diète méditerranéenne est d'ailleurs associée à un ralentissement du déclin cognitif, à une réduction du risque de progression du MCI en MA et une diminution de toutes les causes de mortalité des gens atteints de MA (Solfrizzi, Frisardi et al. 2011). Actuellement, il n'existe pourtant pas de recommandations diététiques officielles pour la prévention ou le traitement de la MA. Certains spécialistes s'entendent toutefois pour promouvoir la diète recommandée pour abaisser le risque cardiovasculaire (Solfrizzi, Frisardi et al. 2011). Cette diète est riche en poisson, en huiles végétales, en légumes à faible teneur en amidon et en fruits à faible indice glycémique. Elle contient aussi peu d'aliments transformés et riches en glucides et implique une prise modérée de vin rouge. Finalement, parmi les approches non-pharmacologiques, il est reconnu que l'exercice physique est associé à une réduction du risque de déclin cognitif et de démence (Podewils, Guallar et al. 2005, Rockwood and Middleton 2007). La combinaison des approches pharmacologiques et non-pharmacologiques pourrait éventuellement être étudiée. Il faut cependant se questionner sur le meilleur moment pour débiter ces traitements (ex : phase prodromique) et aussi mieux comprendre les syndromes pré-Alzheimer dont les présentations cliniques sont variables. Dans ce contexte, la neuro-imagerie offre des possibilités intéressantes.

Connaissant l'implication majeure de certaines régions du lobe médio-temporal (ex., hippocampe et cortex entorhinal) dans le traitement mnésique de l'information, plusieurs études ont révélé que ces structures avaient un volume réduit chez les sujets avec une MA, mais aussi ceux avec un aMCI (Braak and Braak 1991, Braak, Braak et al. 1993, Dubois and Albert 2004, Grundman, Petersen et al. 2004, Becker, Davis et al. 2006). Avec l'avancement des techniques d'imagerie et des protocoles de segmentation, ces atrophies observées en aMCI et LLD se sont avérées aidantes pour le diagnostic précoce de la MA chez les personnes âgées. En effet, le aMCI et la LLD, communément associés à des problèmes cognitifs, impliquent des mécanismes pathophysiologiques à la fois communs et distincts, bien que ceux-ci demeurent encore peu connus. Dans ce contexte, l'hippocampe et le cortex entorhinal apparaissent donc comme des indicateurs permettant de mieux explorer les liens possibles entre le aMCI et la LLD sachant que des atteintes médio-temporales sont présentes dans ces deux conditions (Krishnan, Doraiswamy et al. 1991, Rabins, Pearlson et al. 1991, Braak,



Braak et al. 1993, O'Brien, Desmond et al. 1994, Greenwald, Kramer-Ginsberg et al. 1997, Bell-McGinty, Butters et al. 2002, Dubois and Albert 2004). De surcroît, l'inclusion des individus aMCI/D+ dans les projets de recherche apparaît centrale étant donné le questionnement entourant l'importance du rôle des symptômes dépressifs et la quasi absence d'études incluant ce sous-groupe d'individus. En effet, les individus présentant des troubles cognitifs et des symptômes dépressifs pourraient être considérés comme ayant une forme sous-clinique de LLD ou un sous-type de aMCI (Simard, Hudon et al. 2009, Panza, Frisardi et al. 2010).

Malgré les liens qui existent entre les troubles cognitifs et les symptômes dépressifs, les experts réunis à la conférence *Perspectives on Depression, Mild Cognitive Impairment, and Cognitive Decline* du *National Institute of Mental Health* (NIMH), tenue en 2003) ont fait état du peu d'études comparant le MCI et la LLD (Steffens, Otey et al. 2006). Ces experts ont également souligné le manque de connaissances en ce qui a trait à l'association entre le MCI et la LLD. Au cours des prochaines années, plusieurs efforts devront donc être consentis pour mieux comprendre cette association complexe. C'est dans ce contexte que nous avons effectué la recherche rapportée dans ce mémoire. Une étude empirique a été réalisée (Chapitre 3) en s'appuyant sur les résultats de notre revue de littérature (Chapitre 2) et le constat de la conférence du NIMH.

Le premier objectif de ce mémoire de maîtrise était d'effectuer une revue de littérature sur les études de neuroimagerie en aMCI et LLD ayant porté sur les changements volumétriques de l'hippocampe et/ou du cortex entorhinal. Cette recherche a révélé qu'une grande majorité (92%) des études en aMCI présentait une réduction de l'hippocampe total contre la moitié des études en LLD (Morin, Hudon et al. 2012). Par ailleurs, les pertes de volumes hippocampiques entre les patients aMCI et LLD étaient plutôt similaires en termes de pourcentage d'atrophie. En ce qui a trait au cortex entorhinal, seules les études en aMCI s'étaient penchées sur l'évaluation de cette structure. Ces dernières avaient toutes démontré une diminution significative de volume du cortex entorhinal total, diminution dont l'ampleur relative était plus importante que celle de l'hippocampe total. Par ailleurs, aucune étude comparant la volumétrie de l'hippocampe et/ou du cortex entorhinal en aMCI et LLD n'avait été réalisée, ni d'études auprès des personnes avec un aMCI/D+.

S'appuyant sur notre revue de la littérature (Morin, Hudon et al. 2012), le second objectif de ce mémoire était d'investiguer les différences volumétriques de l'hippocampe et du cortex entorhinal entre des individus aMCI, aMCI/D+ et LLD. Notre hypothèse était que les volumes de l'hippocampe et du cortex entorhinal seraient moins réduits en aMCI/D+ et en LLD versus en aMCI considérant que sur le plan de la sémiologie cognitive, le aMCI/D+ s'apparente davantage à la LLD, et l'aMCI à la MA. L'atteinte de ce second objectif s'est concrétisée par la réalisation d'une étude pilote qui servira de base empirique à la réalisation de projets de recherche de plus grande envergure. L'étude pilote du Chapitre 3 a également mené à la formulation de recommandations pour améliorer le design de futures études de neuroimagerie dans les populations aMCI, aMCI/D+ et LLD.

Les résultats de l'étude rapportée au Chapitre 3 indiquent que les différences volumétriques entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives, ce qui est sans doute attribuable à la petite taille d'échantillon ( $n = 18$ ) et la présence de trois groupes. Cependant, le volume de l'hippocampe total était plus petit chez les aMCI comparativement aux aMCI/D+ et aux LLD et ce résultat a corroboré l'hypothèse principale; à noter que les tailles d'effet pour l'hippocampe étaient importantes. L'atrophie hippocampique apparaît donc moins importante chez les sujets avec des symptômes dépressifs (aMCI/D+ et LLD) que ceux en présentant peu ou aucun. Par ailleurs, nous savons que la mémoire épisodique en aMCI/D+ est moins sévèrement atteinte qu'en aMCI (Hudon, Belleville et al. 2008), et qu'une grande majorité des processus mnésiques sont altérés en aMCI (Belleville, Sylvain-Roy et al. 2008) mais pas en LLD (Ilsley, Moffoot et al. 1995); il n'est donc pas surprenant de trouver une atrophie hippocampique moins importante chez les patients LLD comparativement aux personnes avec un aMCI. De plus, l'absence de différences entre les groupes aMCI/D+ et LLD en ce qui concerne l'atrophie hippocampique vient renforcer l'hypothèse d'une proximité nosologique et physiopathologique entre les deux syndromes.

Les tailles d'effet importantes du Chapitre 3 révèlent aussi que le cortex entorhinal gauche était plus réduit chez les aMCI/D+ comparativement aux aMCI et LLD, alors qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes pour ce qui est du cortex entorhinal droit. Il est supposé que le cortex entorhinal, en association avec l'hippocampe, joue un rôle dans la consolidation de la mémoire liée à toutes les modalités sensorielles (Squire 2008). Nonobstant, à la lumière de notre revue de littérature (Morin, Hudon et al. 2012), peu d'études portant sur le prodrome de la MA se sont penchées sur le volume du cortex entorhinal et pourtant il s'agit de la région où débute la déposition anormale des protéines *Tau* dans la MA (Braak and Braak 1991). Tel que mentionné précédemment, seules trois études aMCI ont été réalisées pour quantifier le volume du cortex entorhinal (Du, Schuff et al. 2001, Pennanen, Kivipelto et al. 2004, Jessen, Feyen et al. 2006). Par ailleurs, aucune étude LLD ne s'est intéressée à l'atrophie du cortex entorhinal, jusqu'à la nôtre. La recherche effectuée dans le cadre de ce mémoire est donc la première à s'intéresser à la volumétrie du cortex entorhinal dans la LLD et le aMCI/D+. Les différences volumétriques observées devront être confirmées à l'aide d'études incluant un plus grand échantillon. Il semble néanmoins que le cortex entorhinal devrait être plus abondamment utilisé pour aider à la différenciation des syndromes pré-Alzheimer sachant qu'il est un meilleur prédicteur de neuro-dégénérescence et de déclin cognitif que l'atrophie de l'hippocampe (de Leon, Bobinski et al. 2001, Dickerson, Goncharova et al. 2001, Killiany, Hyman et al. 2002, deToledo-Morrell, Stoub et al. 2004, Pennanen, Kivipelto et al. 2004). Il est aussi pertinent de souligner que les aMCI/D+ ont un cortex entorhinal plus atrophié et que, par ailleurs, il s'agit d'un groupe plus à risque de développer la MA comparativement aux aMCI selon certains travaux (Li, Meyer et al. 2001, Copeland, Daly et al. 2003, Modrego and Ferrandez 2004, Ownby, Crocco et al. 2006, Gabryelewicz, Styczynska et al. 2007).

Les symptômes dépressifs revêtent ainsi une importance particulière dans la différenciation des syndromes pré-Alzheimer. La dépression apparaît en effet comme un marqueur clinique potentiel pour identifier les sujets aMCI qui montrent un risque plus élevé d'évoluer vers la MA (Teng, Lu et al. 2007, Lu, Edland et al. 2009). Toutefois, très peu d'études ont comparé les sujets aMCI aux aMCI/D+. Une étude a néanmoins révélé que le risque de développer une MA est doublé chez les aMCI/D+ versus les aMCI (Modrego and Ferrandez 2004). Une autre étude réalisée sur deux ans a aussi indiqué que les sujets aMCI/D+ stables dans le temps démontraient un déclin plus important sur certains tests neuropsychologiques et un taux de conversion en MA plus élevé (62%) en comparaison avec les sujets aMCI (Lee, Lu et al. 2012). Il semble donc fort pertinent de poursuivre l'exploration des liens et différences entre le aMCI, aMCI/D+ et la LLD tant en neuropsychologie qu'en neuroimagerie.

Récemment, une étude employant la méthode « *tensor-based morphometry* » a démontré que les individus aMCI/D+ présentaient davantage d'atrophie de la matière blanche dans les régions frontale, pariétale et temporale sur une période de deux ans en comparaison aux sujets aMCI (Lee, Lu et al. 2012). On pourrait donc aussi penser qu'un processus dégénératif différent ou séparé correspondrait au phénotype du aMCI/D+. Ce processus pourrait être associé à une atteinte plus importante de la matière blanche dans les régions frontale, pariétale et temporale et une réduction volumétrique plus modeste en ce qui a trait à l'hippocampe. Ces résultats préliminaires ouvrent la voie à la réalisation future d'études concernant la pathophysiologie du aMCI en présence de symptômes dépressifs.

À la lumière de nos résultats et des connaissances actuelles, il demeure cependant difficile de bien délimiter les trois entités (aMCI, aMCI/D+ et LLD). De plus, les différences volumétriques de l'hippocampe et du cortex entorhinal observées entre les trois groupes soulignent la variabilité des biomarqueurs de la MA prodromique. Ces différences pourraient être liées à des mécanismes physiopathologiques variés. Par exemple, de nombreux liens coexistent entre la dépression et la neuropathologie de la démence : la maladie vasculaire; les altérations du niveaux de glucocorticoïdes et l'atrophie hippocampique; l'augmentation de dépôts de  $\beta$ -amyloïde; des changements inflammatoires; et des déficits en facteurs de croissance ou neuropeptides (Byers and Yaffe 2011). Panza et al. (2010) ont d'ailleurs travaillé à souligner quelques hypothèses entre la dépression et les syndromes pré-démenciels. Ces hypothèses seront abordées dans les paragraphes qui suivent.

Pour certains auteurs, la dépression et les syndromes pré-démenciels partagent les mêmes facteurs de risque ou facteurs confondants. De plus, certains facteurs additionnels qu'ils soient génétiques et/ou environnementaux mènent à la genèse du aMCI et de la dépression (Panza, Frisardi et al. 2010). Les facteurs de risque vasculaires auraient possiblement un rôle étiologique, ce qui laisse croire que les populations à haut

risque cardio-vasculaire pourraient bénéficier de certaines stratégies spécifiques de prévention ou d'intervention (Panza, D'Introno et al. 2006). Les personnes âgées qui présentent une dépression vasculaire, un syndrome associé à des lésions et des facteurs de risque cérébrovasculaires, démontrent une incapacité et des troubles cognitifs plus importants que ceux qui sont déprimés mais sans stigmates vasculaires comorbides (Alexopoulos 2005). Il y a aussi une corrélation entre le aMCI et les facteurs de risque vasculaires, c'est-à-dire l'hypertension artérielle, le taux de cholestérol total et la maladie des artères coronaires (Panza, D'Introno et al. 2006). Les études épidémiologiques suggèrent cependant que la possible association entre les symptômes dépressifs et le aMCI ne semble pas attribuable au risque ou à la maladie vasculaires (Barnes, Alexopoulos et al. 2006, Panza, Capurso et al. 2008, Panza, D'Introno et al. 2008). Il semble donc exister des données contradictoires entre les études cliniques et épidémiologiques; certaines études cliniques pointent vers l'association de facteurs de risque, tels que l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie, avec le aMCI alors que les études épidémiologiques ne concluent pas nécessairement à un lien causal entre ces facteurs de risque et les symptômes dépressifs en aMCI.

D'autres auteurs soutiennent plutôt l'hypothèse que le développement des symptômes de LLD reflète une condition neuropathologique sous-jacente qui se développera en déclin cognitif avec le temps (Panza, Frisardi et al. 2010). Plus précisément, les symptômes dépressifs, sans déficit cognitif cliniquement significatif, pourraient ainsi signaler une maladie neurodégénérative (Chen, Ganguli et al. 1999). Dans certains cas, la dépression pourrait révéler des manifestations cliniques de MCI chez des individus avec une réserve cognitive limitée (Jorm, van Duijn et al. 1991) ou encore, les symptômes dépressifs pourraient chevaucher les symptômes de déficit cognitif. Il est aussi possible que la dépression se développe en réaction aux symptômes cognitifs (Panza, Frisardi et al. 2010). Certains auteurs avancent que les symptômes d'anxiété et d'apathie dans le MCI seraient en réponse aux phases initiales de trouble cognitif (Ready, Ott et al. 2003, Teng, Lu et al. 2007, Robert, Berr et al. 2008) alors que les symptômes dépressifs liés à l'humeur seraient un signe pré-clinique de MA associé au mécanisme neuropathologique (Panza, Frisardi et al. 2010).

D'autres hypothèses peuvent expliquer la relation entre la dépression et les syndromes pré-démenciels. La dépression peut être un facteur causal menant à des dommages hippocampiques par le biais de la cascade de glucocorticoïdes (Sapolsky 2001). La dépression provoquerait des lésions dégénératives de l'hippocampe secondaires à un excès de glucocorticoïdes (Steffens, Krishnan et al. 2002), une perte neuronale dans les noyaux aminergiques du tronc cérébral (Butters, Young et al. 2008) et une chute des niveaux de noradrénaline et de sérotonine dans le cortex cérébral et l'hippocampe (Butters, Young et al. 2008). Selon ce mécanisme, des interventions thérapeutiques visant la dépression pourraient mener à la prévention primaire du MCI et de la démence (Panza, Frisardi et al. 2010).

Une dernière hypothèse est la possible interaction qui implique que la dépression mène au déclin cognitif seulement en présence d'un facteur de susceptibilité génétique (Panza, Frisardi et al. 2010). À cet effet, une étude a d'ailleurs trouvé une interaction synergétique entre le génotype APOE et la dépression (Barnes, Alexopoulos et al. 2006). Il y aurait aussi chez certains patients un possible lien génétique entre les symptômes dépressifs et la démence. Par exemple, une étude chez des femmes à haut risque de porter une mutation du gène de la préséniline (gène associé à la démence familiale) indique que les porteuses de cette mutation avaient significativement plus de symptômes dépressifs que les non-porteuses, et qu'elles étaient plus enclines à chercher l'aide d'un professionnel en psychiatrie (Ringman, Diaz-Olavarrieta et al. 2004).

En se basant strictement sur les volumes hippocampiques obtenus dans notre étude, on peut penser que les sujets aMCI/D+ sont plus proches des sujets LLD que aMCI au plan de la nosologie. Par contre, les données sur le cortex entorhinal gauche et une étude de neuropsychologie (Brunet, Hudon et al. 2011) indiquent plutôt que la sémiologie et la pathopsysiologie de l'aMCI/D+ est différente de celle de la LLD. En effet, les déficits sémantiques en aMCI sont en partie associés à la présence de symptômes dépressifs concomitants; les symptômes dépressifs moduleraient en quelque sorte les déficits cognitifs (Bruce, Bhalla et al. 2008, Hudon, Belleville et al. 2008). Toutefois, la dépression ne peut expliquer à elle seule les déficits sémantiques, car les patients avec une LLD ne démontrent pas de déficit sémantique dans cette étude (Brunet, Hudon et al. 2011). Ainsi, les différences cognitives existant entre le aMCI/D+ et la LLD laissent présager que ces deux conditions n'appartiennent pas nécessairement au même groupe nosologique (Brunet, Hudon et al. 2011). D'un autre côté, les déficits sémantiques qui semblent associés à la présence de symptômes dépressifs laissent croire que le aMCI et le aMCI/D+ ont des caractéristiques neuropathologiques différentes (Panza, Frisardi et al. 2010, Brunet, Hudon et al. 2011). Nos données neurobiologiques et les données neuropsychologiques (Hudon, Belleville et al. 2008) suggèrent donc aussi l'importance de réaliser davantage d'études sur les sous-groupes, aMCI/D+ et aMCI car ceux-ci pourraient constituer des entités distinctes. Une telle démonstration pourrait par ailleurs impliquer que les personnes aMCI et aMCI/D+ nécessitent une prise en charge adaptée à leurs caractéristiques cliniques.

Nos résultats indiquent que l'atrophie hippocampique est plus grande chez les sujets aMCI (par rapport au aMCI/D+), ce qui pourrait être mis sur le compte de mécanismes pathophysiologiques particuliers. Nous savons que la combinaison de faibles taux plasmatiques de peptide 42  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ -42) et de  $A\beta$ -40 prédit une augmentation du risque de développer une MA (van Dijk, Prins et al. 2004). Les taux plasmatiques de  $A\beta$ -42 initialement élevés et qui déclinent par la suite augmentent effectivement le ratio plasmatique de  $A\beta$ -40/ $A\beta$ -42. Ces changements précèdent l'agrégation de  $A\beta$ -42 et leur déposition dans le cerveau en MA (van Dijk, Prins et al. 2004, Sun, Bhadelia et al. 2011). Il semble par ailleurs que la présence de dépression soit associée à une augmentation des dépôts amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires sur les structures du lobe

temporal médian (Rapp, Schnaider-Beeri et al. 2006). Les faibles taux de A $\beta$ -42 résultant et un ratio plasmatique élevé de A $\beta$ -40/A $\beta$ -42 sont aussi associés à la sévérité de la dépression (Qiu 2007). De plus, la dépression et un ratio plasmatique élevé de A $\beta$ -40/A $\beta$ -42 sont associés à une mémoire de rappel inférieure, une anomalie cognitive retrouvée en MCI (Sun, Steffens et al. 2008). Le faible taux de A $\beta$ -42 et le ratio plasmatique élevé de A $\beta$ -40/A $\beta$ -42 associés à la dépression, impliquant possiblement davantage de dépôts amyloïdes au sein des structures cérébrales, nous incitent à penser que le volume hippocampique des aMCI/D+ serait plutôt inférieur à celui des aMCI. Néanmoins, nos résultats indiquent le contraire i.e. que l'atrophie hippocampique est plus grande chez les sujets aMCI (par rapport au aMCI/D+). Il faudrait éventuellement favoriser l'introduction de bio-marqueurs tels que le taux plasmatique de A $\beta$ -42 et le ratio plasmatique de A $\beta$ -40/A $\beta$ -42 dans les études de l'hippocampe en aMCI et en dépression pour mieux évaluer leur association.

En ce qui a trait à d'autres structures du cerveau, il semble que les sujets déprimés avec un ratio plasmatique élevé de A $\beta$ -40/A $\beta$ -42 ont une atrophie plus importante de l'amygdale et du volume cérébral total ainsi qu'un plus haut taux de aMCI en comparaison avec ceux ayant un faible ratio plasmatique de A $\beta$ -40/A $\beta$ -42 (Podewils, Guallar et al. 2005). L'atrophie de l'amygdale, une structure du lobe temporal médian qui intervient dans l'émotion, l'humeur et la mémoire émotionnelle (Phelps 2006, Sun, Steffens et al. 2008, Morin, Mouiha et al. 2012), est autrement associée à une augmentation du risque de la MA (Ringman, Diaz-Olavarrieta et al. 2004, Whitwell, Petersen et al. 2007). Certains auteurs reconnaissent plusieurs types de dépression dont la dépression amyloïde qui est associée à une réduction volumétrique de l'amygdale et du volume cérébral total ainsi qu'un taux plus élevé de aMCI que la dépression non-amyloïde (Sun, Bhadelia et al. 2011).

À la lumière de ces informations, on peut supposer que la présence de dépression dans le aMCI, c'est-à-dire le aMCI/D+, est associée à un taux plasmatique faible de A $\beta$ -42, un ratio plasmatique de A $\beta$ -40/A $\beta$ -42 augmenté et davantage de dépôts amyloïdes dans le cerveau. Dans des recherches futures, il serait pertinent de contre-vérifier ces hypothèses à l'aide de marqueurs du liquide céphalo-rachidien et/ou d'une imagerie moléculaire permettant l'étude de la déposition de l'A $\beta$  *in vivo*. Il serait également important de comparer l'atrophie de l'amygdale aMCI selon la présence ou non de symptômes dépressifs. En effet, on pourrait s'attendre à ce que l'amygdale soit davantage réduite en aMCI/D+ qu'en aMCI. Si tel que supposé, l'utilisation d'un antidépresseur pourrait s'avérer intéressante en plus de corriger les symptômes cliniques de dépression. En effet, les antidépresseurs sont associés à un volume amygdalien plus grand chez les sujets déprimés traités comparativement à ceux qui ne sont pas traités grâce notamment à l'augmentation du taux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), qui promeut la neurogenèse, et à une certaine protection contre la toxicité des glucocorticoïdes (Hamilton, Siemer et al. 2008).

Nous savons que la phase prodromique de la MA s'accompagne de multiples manifestations neuropsychiatriques. Il apparaît donc important dans un proche avenir de trouver des moyens de prévention ou des modalités de traitement de la phase prodromique d'Alzheimer (2012). Il serait ainsi intéressant de considérer l'usage d'antidépresseurs, couramment utilisés en LLD et dans l'aMCI/D+ pour cibler le rétablissement de symptômes dépressifs. Il existe actuellement peu d'études s'intéressant à l'étude de l'effet des antidépresseurs sur les fonctions cognitives. Néanmoins, la sertraline, un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), aurait des effets bénéfiques en diminuant le ralentissement psychomoteur et en améliorant les fonctions exécutives (Strange and Dolan 2004). D'autres études ont aussi rapporté une amélioration de la mémoire et de l'attention chez les patients déprimés traités avec deux ISRS, la fluoxétine et la paroxétine (Frisoni, Fox et al. 2010). La roboxétine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (IRN), et pas la paroxétine, un ISRS, améliorerait l'attention soutenue (Pievani, Agosta et al. 2010). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (ISRSN) auraient quant à eux un plus grand effet sur la mémoire épisodique et la mémoire de travail que les ISRS (Herrera-Guzman and Gudayol-Ferre 2009). D'autres chercheurs n'ont pas trouvé de modifications cognitives chez les sujets avec une LLD traités avec la nortriptyline, un antidépresseurs tricyclique, ou la paroxétine, un ISRS (Nebes and Pollock 2003). Dernièrement, une étude a rapporté que les sujets déprimés traités pendant 24 mois avec l'escitalopram ou la duloxétine amélioreraient la mémoire de travail et toutes les fonctions exécutives (Di Iulio, Palmer et al. 2010). En somme, les antidépresseurs semblent une voie intéressante à explorer pour l'amélioration des fonctions cognitives chez les sujets aMCI/D+ et les LLD. Nonobstant, l'impact des effets secondaires devra aussi être considéré avec l'usage éventuel d'antidépresseurs chez des sujets présentant des symptômes dépressifs d'intensité faible.

Parallèlement, il semble pertinent de s'intéresser à l'effet des antidépresseurs sur les structures cérébrales, particulièrement le lobe temporal médian qui est atrophié dans le aMCI et la MA (Sapolsky 2001). On estime en effet que les antidépresseurs pourraient prévenir la rétraction des processus dendritiques induits par le stress (Watanabe, Gould et al. 1992, Magarinos, Deslandes et al. 1999). De façon plus précise, les antidépresseurs et l'électroconvulsivothérapie augmenteraient la neurogenèse dans l'hippocampe (Malberg, Eisch et al. 2000). De plus, les études sur les rats rapportent que l'augmentation de la disponibilité de la sérotonine – associée entre autres à la prise de ISRS et de ISRSN – stimulerait la prolifération neuronale de l'hippocampe (Brezun and Daszuta 1999, Brezun and Daszuta 1999). Le lithium, utilisé principalement comme stabilisateur de l'humeur dans la maladie bipolaire mais qui peut aussi bien être donné dans certains cas de dépression plus sévère, est associé à un taux de neurogenèse hippocampique plus élevé chez la souris (Chen, Rajkowska et al. 2000).

Plus récemment, certains chercheurs ont indiqué que les antidépresseurs augmentaient les cellules souches neurales et l'angiogenèse du gyrus denté (Boldrini, Hen et al. 2012). Les sujets déprimés traités avec un ISRS auraient davantage de cellules souches neurales en comparaison aux sujets non traités ou contrôle (Boldrini, Underwood et al. 2009). Cette association ne s'est pas révélée significative chez les patients plus âgés (Reif, Fritzen et al. 2006), ce qui laisse croire certains auteurs que la prolifération cellulaire liée aux antidépresseurs est dépendante de l'âge. Dans le Chapitre 3, les résultats de l'étude révèlent que le volume de l'hippocampe total était plus petit chez les aMCI comparativement aux aMCI/D+ et aux LLD. Sachant que la plupart des sujets aMCI/D+ et LLD prenaient des antidépresseurs au moment de l'étude, nous pouvons supposer que la médication ait eu un certain impact sur la taille de l'hippocampe. Cette hypothèse doit toutefois être vérifiée par une étude qui examine plus systématiquement le rôle des antidépresseurs dans la volumétrie de l'hippocampe et autres structures cérébrales chez les personnes aMCI/D+ et LLD.

En somme, il apparaît urgent de mieux distinguer les aMCI, aMCI/D+ et LLD. Ultimement, l'objectif de cette approche de diagnostic différentiel est de clarifier les caractéristiques cliniques, dont les symptômes dépressifs, et les biomarqueurs de chaque groupe afin d'inciter le développement et la possibilité de succès de thérapies plus ciblées. Des approches psychothérapeutiques ou de l'entraînement cognitif doivent aussi être inclus dans les recherches en neuropsychologie.



## Bibliographie

- (1994). "Canadian study of health and aging." CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne **150**(6): 899-913.
- (2012). "2012 Alzheimer's disease facts and figures." Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association **8**(2): 131-168.
- Albert, M. S., S. T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H. H. Feldman, N. C. Fox, A. Gamst, D. M. Holtzman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, P. J. Snyder, M. C. Carrillo, B. Thies and C. H. Phelps (2011). "The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association **7**(3): 270-279.
- Alexopoulos, G. S. (2005). "Depression in the elderly." Lancet **365**(9475): 1961-1970.
- Alexopoulos, G. S., B. S. Meyers, R. C. Young, S. Campbell, D. Silbersweig and M. Charlson (1997). "'Vascular depression' hypothesis." Archives of general psychiatry **54**(10): 915-922.
- Alexopoulos, G. S., B. S. Meyers, R. C. Young, S. Mattis and T. Kakuma (1993). "The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study." The American journal of psychiatry **150**(11): 1693-1699.
- Alexopoulos, G. S., C. Vrontou, T. Kakuma, B. S. Meyers, R. C. Young, E. Klausner and J. Clarkin (1996). "Disability in geriatric depression." The American journal of psychiatry **153**(7): 877-885.
- Alladi, S., R. Arnold, J. Mitchell, P. J. Nestor and J. R. Hodges (2006). "Mild cognitive impairment: applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile." Psychological medicine **36**(4): 507-515.
- Amaral, D. G. (1999). "Introduction: What is where in the medial temporal lobe?" Hippocampus **9**(1): 1-6.
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic criteria from DSM-IV-TR. Washington, D.C., American Psychiatric Association.
- Andersen, K., A. Lolk, P. Kragh-Sorensen, N. E. Petersen and A. Green (2005). "Depression and the risk of Alzheimer disease." Epidemiology **16**(2): 233-238.
- Andersen, P. (2007). The hippocampus book. Oxford ; New York, Oxford University Press.
- Andreescu, C., M. A. Butters, A. Begley, T. Rajji, M. Wu, C. C. Meltzer, C. F. Reynolds, 3rd and H. Aizenstein (2008). "Gray matter changes in late life depression--a structural MRI analysis." Neuropsychopharmacology **33**(11): 2566-2572.
- Andreescu, C., M. A. Butters, A. Begley, T. Rajji, M. Wu, C. C. Meltzer, C. F. Reynolds, 3rd and H. Aizenstein (2008). "Gray matter changes in late life depression--a structural MRI analysis." Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology **33**(11): 2566-2572.
- Apostolova, L. G. and J. L. Cummings (2008). "Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature." Dement Geriatr Cogn Disord **25**(2): 115-126.
- Apostolova, L. G. and J. L. Cummings (2008). "Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature." Dementia and geriatric cognitive disorders **25**(2): 115-126.
- Apostolova, L. G., R. A. Dutton, I. D. Dinov, K. M. Hayashi, A. W. Toga, J. L. Cummings and P. M. Thompson (2006). "Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps." Arch Neurol **63**(5): 693-699.
- Appelros, P., M. Samuelsson and D. Lindell (2005). "Lacunar infarcts: functional and cognitive outcomes at five years in relation to MRI findings." Cerebrovascular diseases **20**(1): 34-40.
- Arnone, D., A. M. McIntosh, K. P. Ebmeier, M. R. Munafo and I. M. Anderson (2011). "Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses." European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.

- Artero, S., R. Petersen, J. Touchon and K. Ritchie (2006). "Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study." Dementia and geriatric cognitive disorders **22**(5-6): 465-470.
- Artero, S., M. C. Tierney, J. Touchon and K. Ritchie (2003). "Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study." Acta psychiatrica Scandinavica **107**(5): 390-393.
- Ashburner, J., J. G. Csernansky, C. Davatzikos, N. C. Fox, G. B. Frisoni and P. M. Thompson (2003). "Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains." Lancet neurology **2**(2): 79-88.
- Ashtari, M., B. S. Greenwald, E. Kramer-Ginsberg, J. Hu, H. Wu, M. Patel, P. Aupperle and S. Pollack (1999). "Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression." Psychol Med **29**(3): 629-638.
- Association, A. s. "Alzheimer's disease facts and figures."
- Avila, R., S. Ribeiz, F. L. Duran, J. P. Arrais, M. A. Moscoso, D. M. Bezerra, O. Jaluul, C. C. Castro, G. F. Busatto and C. M. Bottino (2011). "Effect of temporal lobe structure volume on memory in elderly depressed patients." Neurobiology of aging **32**(10): 1857-1867.
- Ballard, C., Z. Khan, H. Clack and A. Corbett (2011). "Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease." Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie **56**(10): 589-595.
- Ballmaier, M., A. Kumar, P. M. Thompson, K. L. Narr, H. Lavretsky, L. Estanol, H. Deluca and A. W. Toga (2004). "Localizing gray matter deficits in late-onset depression using computational cortical pattern matching methods." Am J Psychiatry **161**(11): 2091-2099.
- Ballmaier, M., K. L. Narr, A. W. Toga, V. Elderkin-Thompson, P. M. Thompson, L. Hamilton, E. Haroon, D. Pham, A. Heinz and A. Kumar (2008). "Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression." Am J Psychiatry **165**(2): 229-237.
- Balthazar, M. L., C. L. Yasuda, F. R. Pereira, T. Pedro, B. P. Damasceno and F. Cendes (2009). "Differences in grey and white matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease." Eur J Neurol **16**(4): 468-474.
- Barber, R., P. Scheltens, A. Gholkar, C. Ballard, I. McKeith, P. Ince, R. Perry and J. O'Brien (1999). "White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **67**(1): 66-72.
- Barnes, D. E., G. S. Alexopoulos, O. L. Lopez, J. D. Williamson and K. Yaffe (2006). "Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study." Archives of general psychiatry **63**(3): 273-279.
- Beaulieu-Bonneau, S. and C. Hudon (2009). "Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment." International psychogeriatrics / IPA **21**(4): 654-666.
- Becker, J. T., Y. F. Chang, O. L. Lopez, M. A. Dew, R. A. Sweet, D. Barnes, K. Yaffe, J. Young, L. Kuller and C. F. Reynolds, 3rd (2009). "Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort." The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry **17**(8): 653-663.
- Becker, J. T., S. W. Davis, K. M. Hayashi, C. C. Meltzer, A. W. Toga, O. L. Lopez and P. M. Thompson (2006). "Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment." Archives of Neurology **63**(1): 97-101.
- Becker, J. T., S. W. Davis, K. M. Hayashi, C. C. Meltzer, A. W. Toga, O. L. Lopez and P. M. Thompson (2006). "Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment." Arch Neurol **63**(1): 97-101.
- Bell-McGinty, S., M. A. Butters, C. C. Meltzer, P. J. Greer, C. F. Reynolds, 3rd and J. T. Becker (2002). "Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration." Am J Psychiatry **159**(8): 1424-1427.
- Bell-McGinty, S., O. L. Lopez, C. C. Meltzer, J. M. Scanlon, E. M. Whyte, S. T. Dekosky and J. T. Becker (2005). "Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment." Arch Neurol **62**(9): 1393-1397.

- Belleville, S., S. Sylvain-Roy, C. de Boysson and M. C. Menard (2008). "Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment." *Progress in brain research* **169**: 365-375.
- Bennett, D. A., R. S. Wilson, J. A. Schneider, D. A. Evans, L. A. Beckett, N. T. Aggarwal, L. L. Barnes, J. H. Fox and J. Bach (2002). "Natural history of mild cognitive impairment in older persons." *Neurology* **59**(2): 198-205.
- Bhalla, R. K., M. A. Butters, J. T. Becker, P. R. Houck, B. E. Snitz, O. L. Lopez, H. J. Aizenstein, K. D. Raina, S. T. DeKosky and C. F. Reynolds, 3rd (2009). "Patterns of mild cognitive impairment after treatment of depression in the elderly." *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* **17**(4): 308-316.
- Bhalla, R. K., M. A. Butters, B. H. Mulsant, A. E. Begley, M. D. Zmuda, B. Schoderbek, B. G. Pollock, C. F. Reynolds, 3rd and J. T. Becker (2006). "Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression." *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* **14**(5): 419-427.
- Bobinski, M., M. J. de Leon, A. Convit, S. De Santi, J. Wegiel, C. Y. Tarshish, L. A. Saint Louis and H. M. Wisniewski (1999). "MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease." *Lancet* **353**(9146): 38-40.
- Boldrini, M., R. Hen, M. D. Underwood, G. B. Rosoklija, A. J. Dwork, J. J. Mann and V. Arango (2012). "Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression." *Biological Psychiatry* **72**(7): 562-571.
- Boldrini, M., M. D. Underwood, R. Hen, G. B. Rosoklija, A. J. Dwork, J. John Mann and V. Arango (2009). "Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus." *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **34**(11): 2376-2389.
- Bondi, M. W., D. P. Salmon, A. U. Monsch, D. Galasko, N. Butters, M. R. Klauber, L. J. Thal and T. Saitoh (1995). "Episodic memory changes are associated with the APOE-epsilon 4 allele in nondemented older adults." *Neurology* **45**(12): 2203-2206.
- Bottino, C. M., C. C. Castro, R. L. Gomes, C. A. Buchpiguel, R. L. Marchetti and M. R. Neto (2002). "Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging." *Int Psychogeriatr* **14**(1): 59-72.
- Bouwman, F. H., S. N. Schoonenboom, W. M. van der Flier, E. J. van Elk, A. Kok, F. Barkhof, M. A. Blankenstein and P. Scheltens (2007). "CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment." *Neurobiol Aging* **28**(7): 1070-1074.
- Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." *Acta Neuropathol* **82**(4): 239-259.
- Braak, H., E. Braak and J. Bohl (1993). "Staging of Alzheimer-related cortical destruction." *Eur Neurol* **33**(6): 403-408.
- Brand, A. N., J. Jolles and C. Gispen-de Wied (1992). "Recall and recognition memory deficits in depression." *J Affect Disord* **25**(1): 77-86.
- Brezun, J. M. and A. Daszuta (1999). "Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats." *Neuroscience* **89**(4): 999-1002.
- Brezun, J. M. and A. Daszuta (1999). "Serotonin depletion in the adult rat produces differential changes in highly polysialylated form of neural cell adhesion molecule and tenascin-C immunoreactivity." *Journal of neuroscience research* **55**(1): 54-70.
- Bruce, J. M., R. Bhalla, H. J. Westervelt, J. Davis, V. Williams and G. Tremont (2008). "Neuropsychological correlates of self-reported depression and self-reported cognition among patients with mild cognitive impairment." *Journal of geriatric psychiatry and neurology* **21**(1): 34-40.
- Brunet, J., C. Hudon, J. Macoir, S. Belleville, F. Rousseau, R. W. Bouchard, L. Verret, H. Chertkow, C. Chayer, M. J. Kergoat and S. Joubert (2011). "The Relation Between Depressive Symptoms and Semantic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment and in Late-Life Depression." *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*: 1-10.
- Brunet, J., C. Hudon, J. Macoir, S. Belleville, F. Rousseau, R. W. Bouchard, L. Verret, H. Chertkow, C. Chayer, M. J. Kergoat and S. Joubert (2011). "The relation between depressive symptoms and semantic

- memory in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression." Journal of the International Neuropsychological Society : JINS **17**(5): 865-874.
- Bruscoli, M. and S. Lovestone (2004). "Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies." International psychogeriatrics / IPA **16**(2): 129-140.
- Butters, M. A., J. B. Young, O. Lopez, H. J. Aizenstein, B. H. Mulsant, C. F. Reynolds, 3rd, S. T. DeKosky and J. T. Becker (2008). "Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia." Dialogues Clin Neurosci **10**(3): 345-357.
- Byers, A. L., K. E. Covinsky, D. E. Barnes and K. Yaffe (2011). "Dysthymia and Depression Increase Risk of Dementia and Mortality Among Older Veterans." The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry.
- Byers, A. L. and K. Yaffe (2011). "Depression and risk of developing dementia." Nature reviews. Neurology **7**(6): 323-331.
- Calero, M. D., M. L. Arnedo, E. Navarro, M. Ruiz-Pedrosa and C. Carnero (2002). "Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of low-educational elders with dementia." Journals of Gerontology Series B-Psychological Sciences and Social Sciences **57**(2): P187-P191.
- Campbell, S., M. Marriott, C. Nahmias and G. M. MacQueen (2004). "Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis." Am J Psychiatry **161**(4): 598-607.
- Cardenas, V. A., A. T. Du, D. Hardin, F. Ezekiel, P. Weber, W. J. Jagust, H. C. Chui, N. Schuff and M. W. Weiner (2003). "Comparison of methods for measuring longitudinal brain change in cognitive impairment and dementia." Neurobiology of aging **24**(4): 537-544.
- Carlson, N. E., M. M. Moore, A. Dame, D. Howieson, L. C. Silbert, J. F. Quinn and J. A. Kaye (2008). "Trajectories of brain loss in aging and the development of cognitive impairment." Neurology **70**(11): 828-833.
- Chan, D. C., J. D. Kasper, B. S. Black and P. V. Rabins (2003). "Prevalence and correlates of behavioral and psychiatric symptoms in community-dwelling elders with dementia or mild cognitive impairment: the Memory and Medical Care Study." International journal of geriatric psychiatry **18**(2): 174-182.
- Chao, L. L., N. Schuff, J. H. Kramer, A. T. Du, A. A. Capizzano, J. O'Neill, O. M. Wolkowitz, W. J. Jagust, H. C. Chui, B. L. Miller, K. Yaffe and M. W. Weiner (2005). "Reduced medial temporal lobe N-acetylaspartate in cognitively impaired but nondemented patients." Neurology **64**(2): 282-289.
- Charney, D. S., C. F. Reynolds, 3rd, L. Lewis, B. D. Lebowitz, T. Sunderland, G. S. Alexopoulos, D. G. Blazer, I. R. Katz, B. S. Meyers, P. A. Arean, S. Borson, C. Brown, M. L. Bruce, C. M. Callahan, M. E. Charlson, Y. Conwell, B. N. Cuthbert, D. P. Devanand, M. J. Gibson, G. L. Gottlieb, K. R. Krishnan, S. K. Laden, C. G. Lyketsos, B. H. Mulsant, G. Niederehe, J. T. Olin, D. W. Oslin, J. Pearson, T. Persky, B. G. Pollock, S. Raetzman, M. Reynolds, C. Salzman, R. Schulz, T. L. Schwenk, E. Scolnick, J. Unutzer, M. M. Weissman and R. C. Young (2003). "Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life." Archives of general psychiatry **60**(7): 664-672.
- Chen, G., G. Rajkowska, F. Du, N. Seraji-Bozorgzad and H. K. Manji (2000). "Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium." Journal of neurochemistry **75**(4): 1729-1734.
- Chen, P., M. Ganguli, B. H. Mulsant and S. T. DeKosky (1999). "The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study." Archives of general psychiatry **56**(3): 261-266.
- Chen, P., G. Ratcliff, S. H. Belle, J. A. Cauley, S. T. DeKosky and M. Ganguli (2000). "Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented." Neurology **55**(12): 1847-1853.
- Chen, R., Z. Hu, L. Wei, X. Qin, C. McCracken and J. R. Copeland (2008). "Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK." The British journal of psychiatry : the journal of mental science **193**(5): 373-377.
- Cherubini, A., P. Peran, I. Spoletini, M. Di Paola, F. Di Iulio, G. E. Hagberg, G. Sancesario, W. Gianni, P. Bossu, C. Caltagirone, U. Sabatini and G. Spalletta "Combined volumetry and DTI in subcortical

- structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients." *J Alzheimers Dis* **19**(4): 1273-1282.
- Chetelat, G. and J. C. Baron (2003). "Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging." *Neuroimage* **18**(2): 525-541.
- Chetelat, G., B. Desgranges, V. de la Sayette, F. Viader, K. Berkouk, B. Landeau, C. Lalevee, F. Le Doze, B. Dupuy, D. Hannequin, J. C. Baron and F. Eustache (2003). "Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment." *Brain : a journal of neurology* **126**(Pt 9): 1955-1967.
- Colla, M., G. Kronenberg, M. Deuschle, K. Meichel, T. Hagen, M. Bohrer and I. Heuser (2007). "Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression." *J Psychiatr Res* **41**(7): 553-560.
- Colliot, O., G. Chetelat, M. Chupin, B. Desgranges, B. Magnin, H. Benali, B. Dubois, L. Garnero, F. Eustache and S. Lehericy (2008). "Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus." *Radiology* **248**(1): 194-201.
- Consortium des Universités de Montréal et McGill (1996). *Manuel de l'Examen Neuropsychologique. Étude Santé et Vieillessement au Canada*. Montréal.
- Copeland, M. P., E. Daly, V. Hines, C. Mastromauro, D. Zaitchik, J. Gunther and M. Albert (2003). "Psychiatric symptomatology and prodromal Alzheimer's disease." *Alzheimer Dis Assoc Disord* **17**(1): 1-8.
- Coyne, J. C. and T. L. Schwenk (1997). "The relationship of distress to mood disturbance in primary care and psychiatric populations." *Journal of consulting and clinical psychology* **65**(1): 161-168.
- Csernansky, J. G., L. Wang, J. Swank, J. P. Miller, M. Gado, D. McKeel, M. I. Miller and J. C. Morris (2005). "Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly." *Neuroimage* **25**(3): 783-792.
- de Leeuw, F. E., F. Barkhof and P. Scheltens (2004). "White matter lesions and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease." *Neurology* **62**(2): 310-312.
- de Leon, M., M. Bobinski, A. Convit, O. Wolf and R. Insausti (2001). "Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD." *Neurology* **56**(6): 820-821.
- de Leon, M. J., A. Convit, A. E. George, J. Golomb, S. de Santi, C. Tarshish, H. Rusinek, M. Bobinski, C. Ince, D. Miller and H. Wisniewski (1996). "In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* **777**: 1-13.
- de Leon, M. J., L. Mosconi, J. Li, S. De Santi, Y. Yao, W. H. Tsui, E. Pirraglia, K. Rich, E. Javier, M. Brys, L. Glodzik, R. Switalski, L. A. Saint Louis and D. Pratico (2007). "Longitudinal CSF isoprostane and MRI atrophy in the progression to AD." *J Neurol* **254**(12): 1666-1675.
- Debette, S., S. Bombois, A. Bruandet, X. Delbeuck, S. Lepoittevin, C. Delmaire, D. Leys and F. Pasquier (2007). "Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment." *Stroke; a journal of cerebral circulation* **38**(11): 2924-2930.
- Debruynne, H., M. Van Buggenhout, N. Le Bastard, M. Aries, K. Audenaert, P. P. De Deyn and S. Engelborghs (2009). "Is the geriatric depression scale a reliable screening tool for depressive symptoms in elderly patients with cognitive impairment?" *Int J Geriatr Psychiatry* **24**(6): 556-562.
- DeCarli, C. (2003). "Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment." *Lancet Neurol* **2**(1): 15-21.
- Delaloye, C., G. Moy, F. de Bilbao, S. Baudois, K. Weber, F. Hofer, C. Ragno Paquier, A. Donati, A. Canuto, U. Giardini, A. von Gunten, R. I. Stancu, F. Lazeyras, P. Millet, P. Scheltens, P. Giannakopoulos and G. Gold (2010). "Neuroanatomical and neuropsychological features of elderly euthymic depressed patients with early- and late-onset." *Journal of the neurological sciences* **299**(1-2): 19-23.
- Delis, D. C., J. Kramer and E. Kaplan (2001). *The Delis-Kaplan executive function system manual*. San Antonio, TX, The Psychological Corporation.
- den Heijer, T., H. Tiemeier, H. J. Luijendijk, F. van der Lijn, P. J. Koudstaal, A. Hofman and M. M. Breteler (2011). "A study of the bidirectional association between hippocampal volume on magnetic resonance imaging and depression in the elderly." *Biological psychiatry* **70**(2): 191-197.

- deToledo-Morrell, L., T. R. Stoub, M. Bulgakova, R. S. Wilson, D. A. Bennett, S. Leurgans, J. Wu and D. A. Turner (2004). "MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD." *Neurobiol Aging* **25**(9): 1197-1203.
- Devanand, D. P., G. Pradhaban, X. Liu, A. Khandji, S. De Santi, S. Segal, H. Rusinek, G. H. Pelton, L. S. Honig, R. Mayeux, Y. Stern, M. H. Tabert and M. J. de Leon (2007). "Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease." *Neurology* **68**(11): 828-836.
- Devanand, D. P., M. Sano, M. X. Tang, S. Taylor, B. J. Gurland, D. Wilder, Y. Stern and R. Mayeux (1996). "Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community." *Archives of general psychiatry* **53**(2): 175-182.
- Dhikav, V. and K. S. Anand (2007). "Is hippocampal atrophy a future drug target?" *Medical hypotheses* **68**(6): 1300-1306.
- Di Iulio, F., K. Palmer, C. Blundo, A. R. Casini, W. Gianni, C. Caltagirone and G. Spalletta (2010). "Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes." *International psychogeriatrics / IPA* **22**(4): 629-640.
- Dickerson, B. C., I. Goncharova, M. P. Sullivan, C. Forchetti, R. S. Wilson, D. A. Bennett, L. A. Beckett and L. deToledo-Morrell (2001). "MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease." *Neurobiology of aging* **22**(5): 747-754.
- Dierckx, E., S. Engelborghs, R. De Raedt, P. P. De Deyn and I. Ponjaert-Kristoffersen (2007). "Differentiation between mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and depression by means of cued recall." *Psychol Med* **37**(5): 747-755.
- Dierckx, E., S. Engelborghs, R. De Raedt, P. P. De Deyn and I. Ponjaert-Kristoffersen (2007). "Mild cognitive impairment: what's in a name?" *Gerontology* **53**(1): 28-35.
- Dillon, C., G. Machnicki, C. M. Serrano, G. Rojas, G. Vazquez and R. F. Allegri (2011). "Clinical manifestations of geriatric depression in a memory clinic: Toward a proposed subtyping of geriatric depression." *Journal of affective disorders*.
- Dlugaj, M., C. Weimar, N. Wege, P. E. Verde, M. Gerwig, N. Dragano, S. Moebus, K. H. Jockel, R. Erbel and J. Siegrist (2010). "Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Heinz Nixdorf Recall study cohort." *Dementia and geriatric cognitive disorders* **30**(4): 362-373.
- Dohrenwend, B. P., P. E. Shrout, G. Egri and F. S. Mendelsohn (1980). "Nonspecific psychological distress and other dimensions of psychopathology. Measures for use in the general population." *Archives of general psychiatry* **37**(11): 1229-1236.
- Dotson, V. M., C. Davatzikos, M. A. Kraut and S. M. Resnick (2009). "Depressive symptoms and brain volumes in older adults: a longitudinal magnetic resonance imaging study." *J Psychiatry Neurosci* **34**(5): 367-375.
- Drevets, W. C. (2000). "Neuroimaging studies of mood disorders." *Biological psychiatry* **48**(8): 813-829.
- Drevets, W. C., J. L. Price and M. L. Furey (2008). "Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression." *Brain structure & function* **213**(1-2): 93-118.
- Du, A. T., N. Schuff, D. Amend, M. P. Laakso, Y. Y. Hsu, W. J. Jagust, K. Yaffe, J. H. Kramer, B. Reed, D. Norman, H. C. Chui and M. W. Weiner (2001). "Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **71**(4): 441-447.
- Duara, R., D. A. Loewenstein, E. Potter, J. Appel, M. T. Greig, R. Urs, Q. Shen, A. Raj, B. Small, W. Barker, E. Schofield, Y. Wu and H. Potter (2008). "Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease." *Neurology* **71**(24): 1986-1992.
- Dubois, B. and M. L. Albert (2004). "Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?" *Lancet Neurol* **3**(4): 246-248.
- Dubois, B., H. H. Feldman, C. Jacova, S. T. Dekosky, P. Barberger-Gateau, J. Cummings, A. Delacourte, D. Galasko, S. Gauthier, G. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, Y. Stern, P. J. Visser and P. Scheltens (2007). "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria." *Lancet Neurol* **6**(8): 734-746.

- Duchesne, S., A. Caroli, C. Geroldi, C. Barillot, G. B. Frisoni and D. L. Collins (2008). "MRI-based automated computer classification of probable AD versus normal controls." IEEE transactions on medical imaging **27**(4): 509-520.
- Duchesne, S., A. Caroli, C. Geroldi, D. L. Collins and G. B. Frisoni (2009). "Relating one-year cognitive change in mild cognitive impairment to baseline MRI features." Neuroimage **47**(4): 1363-1370.
- Dufouil, C., O. Godin, J. Chalmers, O. Coskun, S. MacMahon, N. Tzourio-Mazoyer, M. G. Bousser, C. Anderson, B. Mazoyer and C. Tzourio (2009). "Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history." Stroke; a journal of cerebral circulation **40**(6): 2219-2221.
- Duvernoy, H. M. and ebrary Inc. (2005). The human hippocampus functional anatomy, vascularization, and serial sections with MRI. Berlin ; New York, Springer: viii, 232 p.
- Eckerstrom, C., E. Olsson, M. Borga, S. Ekholm, S. Ribbelin, S. Rolstad, G. Starck, A. Edman, A. Wallin and H. Malmgren (2008). "Small baseline volume of left hippocampus is associated with subsequent conversion of MCI into dementia: the Goteborg MCI study." J Neurol Sci **272**(1-2): 48-59.
- Edwards, E. R., A. P. Spira, D. E. Barnes and K. Yaffe (2009). "Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: differences by subtype and progression to dementia." International journal of geriatric psychiatry **24**(7): 716-722.
- Egger, K., M. Schocke, E. Weiss, S. Auffinger, R. Esterhammer, G. Goebel, T. Walch, S. Mechtcheriakov and J. Marksteiner (2008). "Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry." Psychiatry Res **164**(3): 237-244.
- Eichenbaum, H. and T. Otto (1993). "Where Perception Meets Memory - Functional Coding in the Hippocampus." Brain Mechanisms of Perception and Memory: From Neuron to Behavior: 300-329.
- Elderkin-Thompson, V., A. Kumar, J. Mintz, K. Boone, E. Bahng and H. Lavretsky (2004). "Executive dysfunction and visuospatial ability among depressed elders in a community setting." Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists **19**(5): 597-611.
- Erten-Lyons, D., D. Howieson, M. M. Moore, J. Quinn, G. Sexton, L. Silbert and J. Kaye (2006). "Brain volume loss in MCI predicts dementia." Neurology **66**(2): 233-235.
- Feldman, H., P. Scheltens, E. Scarpini, N. Hermann, P. Mesenbrink, L. Mancione, S. Tekin, R. Lane and S. Ferris (2004). "Behavioral symptoms in mild cognitive impairment." Neurology **62**(7): 1199-1201.
- Feldman, H. H., S. Ferris, B. Winblad, N. Sfikas, L. Mancione, Y. He, S. Tekin, A. Burns, J. Cummings, T. del Ser, D. Inzitari, J. M. Orgogozo, H. Sauer, P. Scheltens, E. Scarpini, N. Herrmann, M. Farlow, S. Potkin, H. C. Charles, N. C. Fox and R. Lane (2007). "Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study." Lancet neurology **6**(6): 501-512.
- Fischer, P., S. Jungwirth, S. Zehetmayer, S. Weissgram, S. Hoenigschnabl, E. Gelpi, W. Krampla and K. H. Tragl (2007). "Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia." Neurology **68**(4): 288-291.
- Fisk, J. D., H. R. Merry and K. Rockwood (2003). "Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment." Neurology **61**(9): 1179-1184.
- Fleisher, A. S., S. Sun, C. Taylor, C. P. Ward, A. C. Gamst, R. C. Petersen, C. R. Jack, Jr., P. S. Aisen and L. J. Thal (2008). "Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment." Neurology **70**(3): 191-199.
- Flicker, C., S. H. Ferris and B. Reisberg (1991). "Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia." Neurology **41**(7): 1006-1009.
- Fonov, V., A. Evans, R. McKinsty, C. Almlil and D. Collins (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood NeuroImage. Organization for Human Brain Mapping 2009 Annual Meeting, San Francisco, California.
- Fountoulakis, K. N., R. O'Hara, A. Iacovides, C. P. Camilleri, S. Kaprinis, G. Kaprinis and J. Yesavage (2003). "Unipolar late-onset depression: A comprehensive review." Annals of general hospital psychiatry **2**(1): 11.

- Fox, N. C., S. Cousens, R. Scahill, R. J. Harvey and M. N. Rossor (2000). "Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects." Archives of neurology **57**(3): 339-344.
- Fox, N. C., E. K. Warrington, P. A. Freeborough, P. Hartikainen, A. M. Kennedy, J. M. Stevens and M. N. Rossor (1996). "Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study." Brain : a journal of neurology **119 ( Pt 6)**: 2001-2007.
- Freeborough, P. A. and N. C. Fox (1998). "Modeling brain deformations in Alzheimer disease by fluid registration of serial 3D MR images." Journal of computer assisted tomography **22**(5): 838-843.
- Frisoni, G. B., N. C. Fox, C. R. Jack, Jr., P. Scheltens and P. M. Thompson (2010). "The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease." Nature reviews. Neurology **6**(2): 67-77.
- Frisoni, G. B. and C. R. Jack (2011). "Harmonization of magnetic resonance-based manual hippocampal segmentation: a mandatory step for wide clinical use." Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association **7**(2): 171-174.
- Frisoni, G. B., M. P. Laakso, A. Beltramello, C. Geroldi, A. Bianchetti, H. Soininen and M. Trabucchi (1999). "Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease." Neurology **52**(1): 91-100.
- Gabryelewicz, T., M. Styczynska, E. Luczywek, A. Barczak, A. Pfeffer, W. Androsiuk, M. Chodakowska-Zebrowska, B. Wasiaik, B. Peplonska and M. Barcikowska (2007). "The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression." International journal of geriatric psychiatry **22**(6): 563-567.
- Galasko, D., D. Bennett, M. Sano, C. Ernesto, R. Thomas, M. Grundman and S. Ferris (1997). "An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study." Alzheimer disease and associated disorders **11 Suppl 2**: S33-39.
- Galton, C. J., S. Erzincliglu, B. J. Sahakian, N. Antoun and J. R. Hodges (2005). "A comparison of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), conventional neuropsychological assessment, and simple MRI-based medial temporal lobe evaluation in the early diagnosis of Alzheimer's disease." Cogn Behav Neurol **18**(3): 144-150.
- Ganguli, M., H. H. Dodge, C. Shen and S. T. DeKosky (2004). "Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study." Neurology **63**(1): 115-121.
- Gatz, J. L., S. L. Tyas, P. St John and P. Montgomery (2005). "Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia?" The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences **60**(6): 744-747.
- Gauthier, S., B. Reisberg, M. Zaudig, R. C. Petersen, K. Ritchie, K. Broich, S. Belleville, H. Brodaty, D. Bennett, H. Chertkow, J. L. Cummings, M. de Leon, H. Feldman, M. Ganguli, H. Hampel, P. Scheltens, M. C. Tierney, P. Whitehouse and B. Winblad (2006). "Mild cognitive impairment." Lancet **367**(9518): 1262-1270.
- Geda, Y. E., D. S. Knopman, D. A. Mrazek, G. A. Jicha, G. E. Smith, S. Negash, B. F. Boeve, R. J. Ivnik, R. C. Petersen, V. S. Pankratz and W. A. Rocca (2006). "Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study." Arch Neurol **63**(3): 435-440.
- Geda, Y. E., R. O. Roberts, D. S. Knopman, R. C. Petersen, T. J. Christianson, V. S. Pankratz, G. E. Smith, B. F. Boeve, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos and W. A. Rocca (2008). "Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study." Archives of general psychiatry **65**(10): 1193-1198.
- Geerlings, M. I., T. den Heijer, P. J. Koudstaal, A. Hofman and M. M. Breteler (2008). "History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease." Neurology **70**(15): 1258-1264.
- Geroldi, C., R. Rossi, C. Calvagna, C. Testa, L. Bresciani, G. Binetti, O. Zanetti and G. B. Frisoni (2006). "Medial temporal atrophy but not memory deficit predicts progression to dementia in patients with mild cognitive impairment." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(11): 1219-1222.



- Geuze, E., E. Vermetten and J. D. Bremner (2005). "MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed." *Mol Psychiatry* **10**(2): 147-159.
- Gloor, P. (1997). *The temporal lobe and limbic system*. New York, Oxford University Press.
- Gomez-Isla, T., J. L. Price, D. W. McKeel, Jr., J. C. Morris, J. H. Growdon and B. T. Hyman (1996). "Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **16**(14): 4491-4500.
- Goveas, J. S., M. A. Espeland, N. F. Woods, S. Wassertheil-Smoller and J. M. Kotchen (2011). "Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study." *Journal of the American Geriatrics Society* **59**(1): 57-66.
- Grainger, R. G. (2008). *Grainger and Allison's diagnostic radiology a textbook of medical imaging*. London ; New York,, Churchill Livingstone.
- Greenwald, B. S., E. Kramer-Ginsberg, B. Bogerts, M. Ashtari, P. Aupperle, H. Wu, L. Allen, D. Zeman and M. Patel (1997). "Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease?" *Psychological medicine* **27**(2): 421-431.
- Grober, E., H. Buschke, H. Crystal, S. Bang and R. Dresner (1988). "Screening for dementia by memory testing." *Neurology* **38**(6): 900-903.
- Grundman, M., R. C. Petersen, S. H. Ferris, R. G. Thomas, P. S. Aisen, D. A. Bennett, N. L. Foster, C. R. Jack, Jr., D. R. Galasko, R. Doody, J. Kaye, M. Sano, R. Mohs, S. Gauthier, H. T. Kim, S. Jin, A. N. Schultz, K. Schafer, R. Mulnard, C. H. van Dyck, J. Mintzer, E. Y. Zamrini, D. Cahn-Weiner and L. J. Thal (2004). "Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials." *Archives of neurology* **61**(1): 59-66.
- Gualtieri, C. T., L. G. Johnson and K. B. Benedict (2006). "Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects." *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* **18**(2): 217-225.
- Hachinski, V. C., L. D. Iliff, E. Zilhka, G. H. Du Boulay, V. L. McAllister, J. Marshall, R. W. Russell and L. Symon (1975). "Cerebral blood flow in dementia." *Archives of neurology* **32**(9): 632-637.
- Hall, A. M., R. Y. Moore, O. L. Lopez, L. Kuller and J. T. Becker (2008). "Basal forebrain atrophy is a presymptomatic marker for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement* **4**(4): 271-279.
- Hamalainen, A., S. Tervo, M. Grau-Olivares, E. Niskanen, C. Pennanen, J. Huuskonen, M. Kivipelto, T. Hanninen, M. Tapiola, M. Vanhanen, M. Hallikainen, E. L. Helkala, A. Nissinen, R. Vanninen and H. Soininen (2007). "Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment." *Neuroimage* **37**(4): 1122-1131.
- Hamilton, J. P., M. Siemer and I. H. Gotlib (2008). "Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies." *Molecular psychiatry* **13**(11): 993-1000.
- Hanninen, T., M. Hallikainen, S. Tuomainen, M. Vanhanen and H. Soininen (2002). "Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects." *Acta neurologica Scandinavica* **106**(3): 148-154.
- Hardy, J. and D. J. Selkoe (2002). "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics." *Science* **297**(5580): 353-356.
- Haroutunian, V., D. P. Perl, D. P. Purohit, D. Marin, K. Khan, M. Lantz, K. L. Davis and R. C. Mohs (1998). "Regional distribution of neuritic plaques in the nondemented elderly and subjects with very mild Alzheimer disease." *Archives of neurology* **55**(9): 1185-1191.
- Haroutunian, V., D. P. Purohit, D. P. Perl, D. Marin, K. Khan, M. Lantz, K. L. Davis and R. C. Mohs (1999). "Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer disease." *Archives of neurology* **56**(6): 713-718.
- Hebert, R., J. Lindsay, R. Verreault, K. Rockwood, G. Hill and M. F. Dubois (2000). "Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging." *Stroke; a journal of cerebral circulation* **31**(7): 1487-1493.
- Henneman, W. J., H. Vrenken, J. Barnes, I. C. Sluimer, N. A. Verwey, M. A. Blankenstein, M. Klein, N. C. Fox, P. Scheltens, F. Barkhof and W. M. van der Flier (2009). "Baseline CSF p-tau levels independently predict progression of hippocampal atrophy in Alzheimer disease." *Neurology* **73**(12): 935-940.

- Herrera-Guzman, I., Gudayol-Ferre, E., Herrera-Guzman, D., Guardia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E., & Herrera-Abarca, J. E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, **43**(9), 855-863.
- Hickie, I., S. Naismith, P. B. Ward, K. Turner, E. Scott, P. Mitchell, K. Wilhelm and G. Parker (2005). "Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression." *Br J Psychiatry* **186**: 197-202.
- Hidaka, S., C. Ikejima, C. Kodama, M. Nose, F. Yamashita, M. Sasaki, T. Kinoshita, S. Tanimukai, K. Mizukami, H. Takahashi, T. Kakuma, S. Tanaka and T. Asada (2011). "Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression." *International journal of geriatric psychiatry*.
- Houde, M., H. Bergman, V. Whitehead and H. Chertkow (2008). "A predictive depression pattern in mild cognitive impairment." *Int J Geriatr Psychiatry* **23**(10): 1028-1033.
- Howard, D. and K. Parterson (1992). *The Pyramids and Palm Trees Test. A test of semantic access from words and pictures*. St. Edmunds, UK, Thames Valley Company.
- Hsu, Y. Y., N. Schuff, A. T. Du, K. Mark, X. Zhu, D. Hardin and M. W. Weiner (2002). "Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia." *J Magn Reson Imaging* **16**(3): 305-310.
- Hudon, C., S. Belleville and S. Gauthier (2008). "The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment." *Int Psychogeriatr* **20**(4): 710-723.
- Ilsley, J. E., A. P. Moffoot and R. E. O'Carroll (1995). "An analysis of memory dysfunction in major depression." *Journal of affective disorders* **35**(1-2): 1-9.
- Ivanoiu, A., S. Adam, M. Van der Linden, E. Salmon, A. C. Juillerat, R. Mulligan and X. Seron (2005). "Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *Journal of neurology* **252**(1): 47-55.
- Jack, C. R., Jr. (1994). "MRI-based hippocampal volume measurements in epilepsy." *Epilepsia* **35 Suppl 6**: S21-29.
- Jack, C. R., Jr., M. A. Bernstein, N. C. Fox, P. Thompson, G. Alexander, D. Harvey, B. Borowski, P. J. Britson, L. W. J. C. Ward, A. M. Dale, J. P. Felmlee, J. L. Gunter, D. L. Hill, R. Killiany, N. Schuff, S. Fox-Bosetti, C. Lin, C. Studholme, C. S. DeCarli, G. Krueger, H. A. Ward, G. J. Metzger, K. T. Scott, R. Mallozzi, D. Blezek, J. Levy, J. P. Debbins, A. S. Fleisher, M. Albert, R. Green, G. Bartzokis, G. Glover, J. Mugler and M. W. Weiner (2008). "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods." *J Magn Reson Imaging* **27**(4): 685-691.
- Jack, C. R., Jr., R. C. Petersen, P. C. O'Brien and E. G. Tangalos (1992). "MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease." *Neurology* **42**(1): 183-188.
- Jack, C. R., Jr., R. C. Petersen, Y. Xu, P. C. O'Brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos and E. Kokmen (1998). "Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease." *Neurology* **51**(4): 993-999.
- Jack, C. R., Jr., R. C. Petersen, Y. C. Xu, P. C. O'Brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, B. F. Boeve, S. C. Waring, E. G. Tangalos and E. Kokmen (1999). "Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment." *Neurology* **52**(7): 1397-1403.
- Jack, C. R., Jr., R. C. Petersen, Y. C. Xu, S. C. Waring, P. C. O'Brien, E. G. Tangalos, G. E. Smith, R. J. Ivnik and E. Kokmen (1997). "Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease." *Neurology* **49**(3): 786-794.
- Jack, C. R., Jr., M. M. Shiung, J. L. Gunter, P. C. O'Brien, S. D. Weigand, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. J. Ivnik, G. E. Smith, R. H. Cha, E. G. Tangalos and R. C. Petersen (2004). "Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD." *Neurology* **62**(4): 591-600.
- Jack, C. R., Jr., M. M. Shiung, S. D. Weigand, P. C. O'Brien, J. L. Gunter, B. F. Boeve, D. S. Knopman, G. E. Smith, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos and R. C. Petersen (2005). "Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI." *Neurology* **65**(8): 1227-1231.

- Janssen, J., H. E. Hulshoff Pol, F. E. de Leeuw, H. G. Schnack, I. K. Lampe, R. M. Kok, R. S. Kahn and T. J. Heeren (2007). "Hippocampal volume and subcortical white matter lesions in late life depression: comparison of early and late onset depression." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**(6): 638-640.
- Jessen, F., L. Feyen, K. Freymann, R. Tepest, W. Maier, R. Heun, H. H. Schild and L. Scheef (2006). "Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment." *Neurobiol Aging* **27**(12): 1751-1756.
- Jokinen, H., H. Kalska, R. Ylikoski, S. Madureira, A. Verdelho, W. M. van der Flier, P. Scheltens, F. Barkhof, M. C. Visser, F. Fazekas, R. Schmidt, J. O'Brien, G. Waldemar, A. Wallin, H. Chabriet, L. Pantoni, D. Inzitari and T. Erkinjuntti (2009). "Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS Study." *Cerebrovascular diseases* **27**(4): 384-391.
- Jorm, A. F. (2000). "Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review." *Gerontology* **46**(4): 219-227.
- Jorm, A. F. (2001). "History of depression as a risk factor for dementia: an updated review." *Aust N Z J Psychiatry* **35**(6): 776-781.
- Jorm, A. F. (2001). "History of depression as a risk factor for dementia: an updated review." *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* **35**(6): 776-781.
- Jorm, A. F., C. M. van Duijn, V. Chandra, L. Fratiglioni, A. B. Graves, A. Heyman, E. Kokmen, K. Kondo, J. A. Mortimer, W. A. Rocca and et al. (1991). "Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group." *International journal of epidemiology* **20 Suppl 2**: S43-47.
- Juottonen, K., M. P. Laakso, R. Insausti, M. Lehtovirta, A. Pitkanen, K. Partanen and H. Soininen (1998). "Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease." *Neurobiology of aging* **19**(1): 15-22.
- Juottonen, K., M. P. Laakso, K. Partanen and H. Soininen (1999). "Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease." *AJNR. American journal of neuroradiology* **20**(1): 139-144.
- Karas, G., J. Sluimer, R. Goekoop, W. van der Flier, S. A. Rombouts, H. Vrenken, P. Scheltens, N. Fox and F. Barkhof (2008). "Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease." *AJNR Am J Neuroradiol* **29**(5): 944-949.
- Karas, G. B., P. Scheltens, S. A. Rombouts, P. J. Visser, R. A. van Schijndel, N. C. Fox and F. Barkhof (2004). "Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *Neuroimage* **23**(2): 708-716.
- Kaye, J. A., T. Swihart, D. Howieson, A. Dame, M. M. Moore, T. Karnos, R. Camicioli, M. Ball, B. Oken and G. Sexton (1997). "Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia." *Neurology* **48**(5): 1297-1304.
- Kempton, M. J., Z. Salvador, M. R. Munafo, J. R. Geddes, A. Simmons, S. Frangou and S. C. Williams (2011). "Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder: Meta-analysis and Comparison With Bipolar Disorder." *Archives of general psychiatry* **68**(7): 675-690.
- Kesner, R. P. and R. O. Hopkins (2006). "Mnemonic functions of the hippocampus: a comparison between animals and humans." *Biological psychology* **73**(1): 3-18.
- Kidron, D., S. E. Black, P. Stanchev, B. Buck, J. P. Szalai, J. Parker, C. Szekely and M. J. Bronskill (1997). "Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education." *Neurology* **49**(6): 1504-1512.
- Killiany, R. J., T. Gomez-Isla, M. Moss, R. Kikinis, T. Sandor, F. Jolesz, R. Tanzi, K. Jones, B. T. Hyman and M. S. Albert (2000). "Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease." *Annals of neurology* **47**(4): 430-439.
- Killiany, R. J., B. T. Hyman, T. Gomez-Isla, M. B. Moss, R. Kikinis, F. Jolesz, R. Tanzi, K. Jones and M. S. Albert (2002). "MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD." *Neurology* **58**(8): 1188-1196.

- Killiany, R. J., M. B. Moss, M. S. Albert, T. Sandor, J. Tieman and F. Jolesz (1993). "Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease." Archives of neurology **50**(9): 949-954.
- Korf, E. S., L. O. Wahlund, P. J. Visser and P. Scheltens (2004). "Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment." Neurology **63**(1): 94-100.
- Krasuski, J. S., G. E. Alexander, B. Horwitz, E. M. Daly, D. G. Murphy, S. I. Rapoport and M. B. Schapiro (1998). "Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls)." Biological psychiatry **43**(1): 60-68.
- Krishnan, K. R., P. M. Doraiswamy, G. S. Figiel, M. M. Husain, S. A. Shah, C. Na, O. B. Boyko, W. M. McDonald, C. B. Nemeroff and E. H. Ellinwood, Jr. (1991). "Hippocampal abnormalities in depression." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **3**(4): 387-391.
- Kumar, R., R. A. Parslow, A. F. Jorm, S. J. Rosenman, J. Maller, C. Meslin, K. J. Anstey, H. Christensen and P. S. Sachdev (2006). "Clinical and neuroimaging correlates of mild cognitive impairment in a middle-aged community sample: the personality and total health through life 60+ study." Dement Geriatr Cogn Disord **21**(1): 44-50.
- Laakso, M. P., G. B. Frisoni, M. Kononen, M. Mikkonen, A. Beltramello, C. Geroldi, A. Bianchetti, M. Trabucchi, H. Soininen and H. J. Aronen (2000). "Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study." Biol Psychiatry **47**(12): 1056-1063.
- Laakso, M. P., K. Partanen, P. Riekkinen, M. Lehtovirta, E. L. Helkala, M. Hallikainen, T. Hanninen, P. Vainio and H. Soininen (1996). "Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study." Neurology **46**(3): 678-681.
- Laakso, M. P., H. Soininen, K. Partanen, E. L. Helkala, P. Hartikainen, P. Vainio, M. Hallikainen, T. Hanninen and P. J. Riekkinen, Sr. (1995). "Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions." Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section **9**(1): 73-86.
- Laakso, M. P., H. Soininen, K. Partanen, M. Lehtovirta, M. Hallikainen, T. Hanninen, E. L. Helkala, P. Vainio and P. J. Riekkinen, Sr. (1998). "MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects." Neurobiology of aging **19**(1): 23-31.
- Lacomblez, L. and M.-O. Habert (2007). "Déficit cognitif léger: mythe ou réalité?" Médecine nucléaire **31**: 294-301.
- Landes, A. M., S. D. Sperry and M. E. Strauss (2005). "Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **17**(3): 342-349.
- Lavretsky, H., L. Zheng, M. W. Weiner, D. Mungas, B. Reed, J. H. Kramer, W. Jagust, H. Chui and W. J. Mack (2008). "The MRI brain correlates of depressed mood, anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia." Int J Geriatr Psychiatry **23**(10): 1040-1050.
- Lee, G. J., P. H. Lu, X. Hua, S. Lee, S. Wu, K. Nguyen, E. Teng, A. D. Leow, C. R. Jack, Jr., A. W. Toga, M. W. Weiner, G. Bartzokis and P. M. Thompson (2012). "Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment Predict Greater Atrophy in Alzheimer's Disease-Related Regions." Biological psychiatry.
- Lee, J. S., G. G. Potter, H. R. Wagner, K. A. Welsh-Bohmer and D. C. Steffens (2007). "Persistent mild cognitive impairment in geriatric depression." International psychogeriatrics / IPA **19**(1): 125-135.
- Lehericy, S., M. Baulac, J. Chiras, L. Pierot, N. Martin, B. Pillon, B. Deweer, B. Dubois and C. Marsault (1994). "Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease." AJNR. American journal of neuroradiology **15**(5): 929-937.
- Lerch, J. P., K. Worsley, W. P. Shaw, D. K. Greenstein, R. K. Lenroot, J. Giedd and A. C. Evans (2006). "Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI." Neuroimage **31**(3): 993-1003.
- Li, Y. S., J. S. Meyer and J. Thornby (2001). "Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly." Int J Geriatr Psychiatry **16**(7): 718-727.
- Lind, K., M. Jonsson, I. Karlsson, M. Sjogren, A. Wallin and A. Edman (2006). "Depressive symptoms and white matter changes in patients with dementia." Int J Geriatr Psychiatry **21**(2): 119-125.

- Liu, H. C., P. N. Wang, H. C. Wang, K. N. Lin, C. J. Hong, C. Y. Liu and P. H. Tsai (2007). "Conversion to dementia from questionable dementia in an ethnic Chinese population." Journal of geriatric psychiatry and neurology **20**(2): 76-83.
- Lloyd, A. J., I. N. Ferrier, R. Barber, A. Gholkar, A. H. Young and J. T. O'Brien (2004). "Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared." Br J Psychiatry **184**: 488-495.
- Lockwood, K. A., G. S. Alexopoulos, T. Kakuma and W. G. Van Gorp (2000). "Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults." The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry **8**(3): 201-208.
- Longo, F. M., T. Yang, J. K. Knowles, Y. Xie, L. A. Moore and S. M. Massa (2007). "Small molecule neurotrophin receptor ligands: novel strategies for targeting Alzheimer's disease mechanisms." Current Alzheimer research **4**(5): 503-506.
- Lu, P. H., S. D. Edland, E. Teng, K. Tingus, R. C. Petersen and J. L. Cummings (2009). "Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms." Neurology **72**(24): 2115-2121.
- Lucassen, P. J., V. M. Heine, M. B. Muller, E. M. van der Beek, V. M. Wiegant, E. R. De Kloet, M. Joels, E. Fuchs, D. F. Swaab and B. Czeh (2006). "Stress, depression and hippocampal apoptosis." CNS & neurological disorders drug targets **5**(5): 531-546.
- Luchsinger, J. A., L. S. Honig, M. X. Tang and D. P. Devanand (2008). "Depressive symptoms, vascular risk factors, and Alzheimer's disease." Int J Geriatr Psychiatry **23**(9): 922-928.
- Luckhaus, C., M. Cohnen, M. O. Fluss, M. Janner, B. Grass-Kapanke, S. J. Teipel, M. Grothe, H. Hampel, O. Peters, J. Kornhuber, W. Maier, T. Supprian, W. Gaebel, U. Modder and H. J. Wittsack (2010). "The relation of regional cerebral perfusion and atrophy in mild cognitive impairment (MCI) and early Alzheimer's dementia." Psychiatry research **183**(1): 44-51.
- Lyketsos, C. G., C. C. Colenda, C. Beck, K. Blank, M. P. Doraiswamy, D. A. Kalunian and K. Yaffe (2006). "Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease." The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry **14**(7): 561-572.
- Lyketsos, C. G., O. Lopez, B. Jones, A. L. Fitzpatrick, J. Breitner and S. DeKosky (2002). "Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study." JAMA **288**(12): 1475-1483.
- M, F. M., A. Molano, J. Castro and J. J. Zarranz (2010). "Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, and its relationship with cognitive impairment." Current Alzheimer research **7**(6): 517-526.
- MacQueen, G. M., S. Campbell, B. S. McEwen, K. Macdonald, S. Amano, R. T. Joffe, C. Nahmias and L. T. Young (2003). "Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(3): 1387-1392.
- Magarinos, A. M., A. Deslandes and B. S. McEwen (1999). "Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress." European journal of pharmacology **371**(2-3): 113-122.
- Majer, M., M. Ising, H. Kunzel, E. B. Binder, F. Holsboer, S. Modell and J. Zihl (2004). "Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders." Psychological medicine **34**(8): 1453-1463.
- Malberg, J. E., A. J. Eisch, E. J. Nestler and R. S. Duman (2000). "Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience **20**(24): 9104-9110.
- Malykhin, N. V., R. Carter, P. Seres and N. J. Coupland (2010). "Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment." Journal of psychiatry & neuroscience : JPN **35**(5): 337-343.
- McDonald, C. R., L. Gharapetian, L. K. McEvoy, C. Fennema-Notestine, D. J. Hagler, Jr., D. Holland and A. M. Dale (2010). "Relationship between regional atrophy rates and cognitive decline in mild cognitive impairment." Neurobiology of aging.

- McIntyre, C. K., A. E. Power, B. Roozendaal and J. L. McGaugh (2003). "Role of the basolateral amygdala in memory consolidation." *Annals of the New York Academy of Sciences* **985**: 273-293.
- McKinnon, M. C., K. Yucel, A. Nazarov and G. M. MacQueen (2009). "A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder." *J Psychiatry Neurosci* **34**(1): 41-54.
- Miettinen, P. S., M. Pihlajamaki, A. M. Jauhiainen, E. Niskanen, T. Hanninen, R. Vanninen and H. Soininen (2011). "Structure and function of medial temporal and posteromedial cortices in early Alzheimer's disease." *The European journal of neuroscience* **34**(2): 320-330.
- Modrego, P. J. and J. Ferrandez (2004). "Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study." *Arch Neurol* **61**(8): 1290-1293.
- Monastero, R., F. Mangialasche, C. Camarda, S. Ercolani and R. Camarda (2009). "A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment." *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **18**(1): 11-30.
- Morin, J. F., C. Hudon and S. Duchesne (2010). "Hippocampal and entorhinal volumetry in amnesic mild cognitive impairment and late-life depression." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* **6**(4 (Supplement 1)): S419-420.
- Morin, J. F., C. Hudon and S. Duchesne (2012). "Medial temporal lobe volumes in amnesic mild cognitive impairment and late-life depression: research synthesis." *Current Psychiatry Reviews* **8**(3): 208-226.
- Morin, J. F., A. Mouiha, S. Pietrantonio, S. Duchesne and C. Hudon (2012). "Structural neuroimaging of concomitant depressive symptoms in amnesic mild cognitive impairment: a pilot study." *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* **2**(1): 573-588.
- Morra, J. H., Z. Tu, L. G. Apostolova, A. E. Green, C. Avedissian, S. K. Madsen, N. Parikshak, X. Hua, A. W. Toga, C. R. Jack, Jr., N. Schuff, M. W. Weiner and P. M. Thompson (2009). "Automated 3D mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls." *Hum Brain Mapp* **30**(9): 2766-2788.
- Morris, J. C. (2005). "Early-stage and preclinical Alzheimer disease." *Alzheimer disease and associated disorders* **19**(3): 163-165.
- Morris, J. C., M. Storandt, J. P. Miller, D. W. McKeel, J. L. Price, E. H. Rubin and L. Berg (2001). "Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease." *Archives of neurology* **58**(3): 397-405.
- Muangpaisan, W., S. Intalaporn and P. Assantachai (2008). "Neuropsychiatric symptoms in the community-based patients with mild cognitive impairment and the influence of demographic factors." *International journal of geriatric psychiatry* **23**(7): 699-703.
- Mueller, S. G., N. Schuff, K. Yaffe, C. Madison, B. Miller and M. W. Weiner "Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *Hum Brain Mapp* **31**(9): 1339-1347.
- Mueller, S. G., N. Schuff, K. Yaffe, C. Madison, B. Miller and M. W. Weiner (2010). "Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *Human brain mapping* **31**(9): 1339-1347.
- Muller, M. J., D. Greverus, P. R. Dellani, C. Weibrich, P. R. Wille, A. Scheurich, P. Stoeter and A. Fellgiebel (2005). "Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment." *Neuroimage* **28**(4): 1033-1042.
- Mungas, D., D. Harvey, B. R. Reed, W. J. Jagust, C. DeCarli, L. Beckett, W. J. Mack, J. H. Kramer, M. W. Weiner, N. Schuff and H. C. Chui (2005). "Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline." *Neurology* **65**(4): 565-571.
- Narr, K. L., P. M. Thompson, T. Sharma, J. Moussai, R. Blanton, B. Anvar, A. Edris, R. Krupp, J. Rayman, M. Khaledy and A. W. Toga (2001). "Three-dimensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schizophrenia: gender effects." *Biol Psychiatry* **50**(2): 84-97.
- Nasreddine, Z. S., N. A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings and H. Chertkow (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment." *Journal of the American Geriatrics Society* **53**(4): 695-699.

- Nebes, R. D., Pollock, B. G., Houck, P. R., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Zmuda, M. D., & Reynolds, C. F., 3rd. (2003). Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. Journal of psychiatric research, **37**(2), 99-108.
- Nordlund, A., S. Rølstad, P. Hellström, M. Sjögren, S. Hansen and A. Wallin (2005). "The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **76**(11): 1485-1490.
- Nutt, D. J. and S. M. Stahl (2010). "Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics." Journal of psychopharmacology **24**(11): 1601-1612.
- O'Brien, J. T., P. Desmond, D. Ames, I. Schweitzer, E. Chiu and B. Tress (1997). "Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment." Psychol Med **27**(6): 1267-1275.
- O'Brien, J. T., P. Desmond, D. Ames, I. Schweitzer, V. Tuckwell and B. Tress (1994). "The differentiation of depression from dementia by temporal lobe magnetic resonance imaging." Psychological medicine **24**(3): 633-640.
- O'Brien, J. T., A. Lloyd, I. McKeith, A. Gholkar and N. Ferrier (2004). "A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects." Am J Psychiatry **161**(11): 2081-2090.
- Orfei, M. D., A. E. Varsi, C. Blundo, E. Celia, A. R. Casini, C. Caltagirone and G. Spalletta (2010). "Anosognosia in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: frequency and neuropsychological correlates." The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry **18**(12): 1133-1140.
- Owen, A. D., R. D. Hayward, H. G. Koenig, D. C. Steffens and M. E. Payne (2011). "Religious factors and hippocampal atrophy in late life." PloS one **6**(3): e17006.
- Ownby, R. L., E. Crocco, A. Acevedo, V. John and D. Loewenstein (2006). "Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis." Archives of general psychiatry **63**(5): 530-538.
- Palmer, K., A. K. Berger, R. Monastero, B. Winblad, L. Backman and L. Fratiglioni (2007). "Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease." Neurology **68**(19): 1596-1602.
- Palmer, K., F. Di Iulio, A. E. Varsi, W. Gianni, G. Sancesario, C. Caltagirone and G. Spalletta (2010). "Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy." Journal of Alzheimer's disease : JAD **20**(1): 175-183.
- Palmer, K., L. Fratiglioni and B. Winblad (2003). "What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment." Acta Neurol Scand Suppl **179**: 14-20.
- Palmer, K., H. X. Wang, L. Backman, B. Winblad and L. Fratiglioni (2002). "Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project." The American journal of psychiatry **159**(3): 436-442.
- Panza, F., C. Capurso, A. D'Introno, A. M. Colacicco, A. Zenzola, R. Menga, G. Pistoia, A. Santamato, E. Scafato, C. Gandin, A. Capurso and V. Solfrizzi (2008). "Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging." International journal of geriatric psychiatry **23**(7): 726-734.
- Panza, F., C. Capurso, A. D'Introno, A. M. Colacicco, A. Zenzola, R. Menga, G. Pistoia, A. Santamato, E. Scafato, C. Gandin, A. Capurso and V. Solfrizzi (2008). "Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging." Int J Geriatr Psychiatry **23**(7): 726-734.
- Panza, F., A. D'Introno, A. M. Colacicco, C. Capurso, A. Del Parigi, R. J. Caselli, O. Todarello, V. Pellicani, A. Santamato, P. Scapicchio, S. Maggi, E. Scafato, C. Gandin, A. Capurso and V. Solfrizzi (2008). "Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging." Dementia and geriatric cognitive disorders **25**(4): 336-346.

- Panza, F., A. D'Introno, A. M. Colacicco, C. Capurso, A. D. Parigi, S. A. Capurso, R. J. Caselli, A. Pilotto, E. Scafato, A. Capurso and V. Solfrizzi (2006). "Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors." Neurobiology of aging **27**(7): 933-940.
- Panza, F., V. Frisardi, C. Capurso, A. D'Introno, A. M. Colacicco, B. P. Imbimbo, A. Santamato, G. Vendemiale, D. Seripa, A. Pilotto, A. Capurso and V. Solfrizzi (2010). "Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum?" The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry **18**(2): 98-116.
- Pennanen, C., M. Kivipelto, S. Tuomainen, P. Hartikainen, T. Hanninen, M. P. Laakso, M. Hallikainen, M. Vanhanen, A. Nissinen, E. L. Helkala, P. Vainio, R. Vanninen, K. Partanen and H. Soininen (2004). "Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD." Neurobiol Aging **25**(3): 303-310.
- Petersen, R. C. (2004). "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity." J Intern Med **256**(3): 183-194.
- Petersen, R. C., R. Doody, A. Kurz, R. C. Mohs, J. C. Morris, P. V. Rabins, K. Ritchie, M. Rossor, L. Thal and B. Winblad (2001). "Current concepts in mild cognitive impairment." Arch Neurol **58**(12): 1985-1992.
- Petersen, R. C., G. E. Smith, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos, D. J. Schaid, S. N. Thibodeau, E. Kokmen, S. C. Waring and L. T. Kurland (1995). "Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals." JAMA : the journal of the American Medical Association **273**(16): 1274-1278.
- Petersen, R. C., G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. Kokmen and E. G. Tangalos (1997). "Aging, memory, and mild cognitive impairment." International psychogeriatrics / IPA **9 Suppl 1**: 65-69.
- Petersen, R. C., G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos and E. Kokmen (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." Arch Neurol **56**(3): 303-308.
- Petersen, R. C., R. G. Thomas, M. Grundman, D. Bennett, R. Doody, S. Ferris, D. Galasko, S. Jin, J. Kaye, A. Levey, E. Pfeiffer, M. Sano, C. H. van Dyck and L. J. Thal (2005). "Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment." The New England journal of medicine **352**(23): 2379-2388.
- Pfennig, A., E. Littmann and M. Bauer (2007). "Neurocognitive impairment and dementia in mood disorders." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **19**(4): 373-382.
- Phelps, E. A. (2006). "Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala." Annual review of psychology **57**: 27-53.
- Phillips, M. L., W. C. Drevets, S. L. Rauch and R. Lane (2003). "Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception." Biological psychiatry **54**(5): 504-514.
- Phillips, M. L., W. C. Drevets, S. L. Rauch and R. Lane (2003). "Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders." Biological psychiatry **54**(5): 515-528.
- Phillips, N. A., H. Chertkow, M. M. Leblanc, H. Pim and S. Murtha (2004). "Functional and anatomical memory indices in patients with or at risk for Alzheimer's disease." J Int Neuropsychol Soc **10**(2): 200-210.
- Pievani, M., F. Agosta, E. Pagani, E. Canu, S. Sala, M. Absinta, C. Geroldi, R. Ganzola, G. B. Frisoni and M. Filippi (2010). "Assessment of white matter tract damage in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." Human brain mapping **31**(12): 1862-1875.
- Podewils, L. J., E. Guallar, L. H. Kuller, L. P. Fried, O. L. Lopez, M. Carlson and C. G. Lyketsos (2005). "Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study." American journal of epidemiology **161**(7): 639-651.
- Potter, G. G. and D. C. Steffens (2007). "Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults." Neurologist **13**(3): 105-117.
- Prestia, A., M. Boccardi, S. Galluzzi, E. Cavedo, A. Adorni, A. Soricelli, M. Bonetti, C. Geroldi, P. Giannakopoulos, P. Thompson and G. Frisoni (2011). "Hippocampal and amygdalar volume changes in elderly patients with Alzheimer's disease and schizophrenia." Psychiatry research **192**(2): 77-83.
- Pruessner, J. C., S. Kohler, J. Crane, M. Pruessner, C. Lord, A. Byrne, N. Kabani, D. L. Collins and A. C. Evans (2002). "Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: considering the variability of the collateral sulcus." Cereb Cortex **12**(12): 1342-1353.



- Pruessner, J. C., L. M. Li, W. Serles, M. Pruessner, D. L. Collins, N. Kabani, S. Lupien and A. C. Evans (2000). "Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories." *Cereb Cortex* **10**(4): 433-442.
- Qiu, A., W. D. Taylor, Z. Zhao, J. R. MacFall, M. I. Miller, C. R. Key, M. E. Payne, D. C. Steffens and K. R. Krishnan (2009). "APOE related hippocampal shape alteration in geriatric depression." *Neuroimage* **44**(3): 620-626.
- Qiu, J. (2007). "Ticking time bomb faced by China's ageing population." *Lancet neurology* **6**(7): 582-583.
- Rabins, P. V., G. D. Pearlson, E. Aylward, A. J. Kumar and K. Dowell (1991). "Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression." *The American journal of psychiatry* **148**(5): 617-620.
- Ramachandran, V. S. (2002). *Encyclopedia of the Human Brain*. Set. San Diego, Academic Press Imprint Elsevier Science & Technology Books.
- Ramakers, I. H., P. J. Visser, P. Aalten, A. Kester, J. Jolles and F. R. Verhey (2010). "Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study." *Psychological medicine* **40**(7): 1193-1201.
- Rami, L., B. Gomez-Anson, G. C. Monte, B. Bosch, R. Sanchez-Valle and J. L. Molinuevo (2009). "Voxel based morphometry features and follow-up of amnesic patients at high risk for Alzheimer's disease conversion." *Int J Geriatr Psychiatry* **24**(8): 875-884.
- Rapp, M. A., M. Schnaider-Beeri, H. T. Grossman, M. Sano, D. P. Perl, D. P. Purohit, J. M. Gorman and V. Haroutunian (2006). "Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression." *Archives of general psychiatry* **63**(2): 161-167.
- Raz, N., K. M. Rodrigue, D. Head, K. M. Kennedy and J. D. Acker (2004). "Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change." *Neurology* **62**(3): 433-438.
- Ready, R. E., B. R. Ott, J. Grace and D. A. Cahn-Weiner (2003). "Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease." *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* **11**(2): 222-228.
- Reif, A., S. Fritzen, M. Finger, A. Strobel, M. Lauer, A. Schmitt and K. P. Lesch (2006). "Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression." *Molecular psychiatry* **11**(5): 514-522.
- Reischies, F. M. and P. Neu (2000). "Comorbidity of mild cognitive disorder and depression—a neuropsychological analysis." *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* **250**(4): 186-193.
- Reppermund, S., J. Zihl, S. Lucae, S. Horstmann, S. Kloiber, F. Holsboer and M. Ising (2007). "Persistent cognitive impairment in depression: the role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation." *Biological psychiatry* **62**(5): 400-406.
- Rey, A. (1970). *Test de copie et reproduction de mémoire de figures géométriques complexes*. Paris.
- Ridloch, M. J. and G. W. Humphreys (1993). *Birmingham object recognition battery (BORB)*. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum associates Publishers.
- Ridha, B. H., J. Barnes, J. W. Bartlett, A. Godbolt, T. Pepple, M. N. Rossor and N. C. Fox (2006). "Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study." *Lancet Neurol* **5**(10): 828-834.
- Ries, M. L., C. M. Carlsson, H. A. Rowley, M. A. Sager, C. E. Gleason, S. Asthana and S. C. Johnson (2008). "Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review." *J Am Geriatr Soc* **56**(5): 920-934.
- Ringman, J. M., C. Diaz-Olavarrieta, Y. Rodriguez, M. Chavez, F. Paz, J. Murrell, M. A. Macias, M. Hill and C. Kawas (2004). "Female preclinical presenilin-1 mutation carriers unaware of their genetic status have higher levels of depression than their non-mutation carrying kin." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **75**(3): 500-502.
- Risacher, S. L., A. J. Saykin, J. D. West, L. Shen, H. A. Firpi and B. C. McDonald (2009). "Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort." *Curr Alzheimer Res* **6**(4): 347-361.

- Ritchie, K., S. Artero and J. Touchon (2001). "Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study." *Neurology* **56**(1): 37-42.
- Robert, P. H., C. Berr, M. Volteau, C. Bertogliati, M. Benoit, F. Mahieux, S. Legrain and B. Dubois (2006). "Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy." *Dementia and geriatric cognitive disorders* **21**(3): 192-197.
- Robert, P. H., C. Berr, M. Volteau, C. Bertogliati, M. Benoit, M. Sarazin, S. Legrain and B. Dubois (2006). "Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study." *Clinical neurology and neurosurgery* **108**(8): 733-736.
- Robert, P. H., C. Berr, M. Volteau, C. Bertogliati-Fileau, M. Benoit, O. Guerin, M. Sarazin, S. Legrain and B. Dubois (2008). "Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment." *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* **16**(9): 770-776.
- Roberts, R. O., Y. E. Geda, D. S. Knopman, R. H. Cha, V. S. Pankratz, B. F. Boeve, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos, R. C. Petersen and W. A. Rocca (2008). "The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics." *Neuroepidemiology* **30**(1): 58-69.
- Rockwood, K. and L. Middleton (2007). "Physical activity and the maintenance of cognitive function." *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **3**(2 Suppl): S38-44.
- Rodrigue, K. M. and N. Raz (2004). "Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **24**(4): 956-963.
- Rolls, E. T. and R. P. Kesner (2006). "A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory." *Progress in neurobiology* **79**(1): 1-48.
- Roosendaal, B., B. S. McEwen and S. Chattarji (2009). "Stress, memory and the amygdala." *Nature reviews. Neuroscience* **10**(6): 423-433.
- Rozzini, L., B. V. Chilovi, M. Trabucchi and A. Padovani (2005). "Depression is unrelated to conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment." *Archives of neurology* **62**(3): 505; author reply 505-506.
- Rozzini, L., B. Vicini Chilovi, M. Conti, I. Delrio, B. Borroni, M. Trabucchi and A. Padovani (2008). "Neuropsychiatric symptoms in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment." *Dementia and geriatric cognitive disorders* **25**(1): 32-36.
- Rusinek, H., S. De Santi, D. Frid, W. H. Tsui, C. Y. Tarshish, A. Convit and M. J. de Leon (2003). "Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging." *Radiology* **229**(3): 691-696.
- Rusinek, H., Y. Endo, S. De Santi, D. Frid, W. H. Tsui, S. Segal, A. Convit and M. J. de Leon (2004). "Atrophy rate in medial temporal lobe during progression of Alzheimer disease." *Neurology* **63**(12): 2354-2359.
- Saczynski, J. S., A. Beiser, S. Seshadri, S. Auerbach, P. A. Wolf and R. Au (2010). "Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study." *Neurology* **75**(1): 35-41.
- Sanchez-Benavides, G., B. Gomez-Anson, J. L. Molinuevo, R. Blesa, G. C. Monte, H. Buschke and J. Pena-Casanova (2009). "Medial Temporal Lobe Correlates of Memory Screening Measures in Normal Ageing, MCI, and AD." *J Geriatr Psychiatry Neurol*.
- Sanchez-Benavides, G., B. Gomez-Anson, J. L. Molinuevo, R. Blesa, G. C. Monte, H. Buschke and J. Pena-Casanova (2010). "Medial temporal lobe correlates of memory screening measures in normal aging, MCI, and AD." *Journal of geriatric psychiatry and neurology* **23**(2): 100-108.
- Sandstrom, C. K., S. Krishnan, M. J. Slavin, T. T. Tran, P. M. Doraiswamy and J. R. Petrella (2006). "Hippocampal atrophy confounds template-based functional MR imaging measures of hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment." *AJNR Am J Neuroradiol* **27**(8): 1622-1627.
- Sapolsky, R. M. (2001). "Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**(22): 12320-12322.
- Schmidt-Wilcke, T., S. Poljansky, S. Hierlmeier, J. Hausner and B. Ibach (2009). "Memory performance correlates with gray matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients

- with mild cognitive impairment and healthy controls--a voxel based morphometry study." Neuroimage **47**(4): 1914-1920.
- Schuff, N., D. Amend, F. Ezekiel, S. K. Steinman, J. Tanabe, D. Norman, W. Jagust, J. H. Kramer, J. A. Mastrianni, G. Fein and M. W. Weiner (1997). "Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study." Neurology **49**(6): 1513-1521.
- Schweitzer, I., V. Tuckwell, D. Ames and J. O'Brien (2001). "Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review." World J Biol Psychiatry **2**(2): 83-88.
- Seab, J. P., W. J. Jagust, S. T. Wong, M. S. Roos, B. R. Reed and T. F. Budinger (1988). "Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease." Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine **8**(2): 200-208.
- Sheline, Y. I., P. W. Wang, M. H. Gado, J. G. Csernansky and M. W. Vannier (1996). "Hippocampal atrophy in recurrent major depression." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(9): 3908-3913.
- Shen, L., A. J. Saykin, S. Kim, H. A. Firpi, J. D. West, S. L. Risacher, B. C. McDonald, T. L. McHugh, H. A. Wishart and L. A. Flashman (2010). "Comparison of manual and automated determination of hippocampal volumes in MCI and early AD." Brain imaging and behavior **4**(1): 86-95.
- Shi, F., B. Liu, Y. Zhou, C. Yu and T. Jiang (2009). "Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies." Hippocampus **19**(11): 1055-1064.
- Shineman, D. W. and H. M. Fillit (2009). "Novel strategies for the prevention of dementia from Alzheimer's disease." Dialogues in clinical neuroscience **11**(2): 129-134.
- Simard, M., C. Hudon and R. van Reekum (2009). "Psychological distress and risk for dementia." Curr Psychiatry Rep **11**(1): 41-47.
- Small, G. W. (1998). "Treatment of geriatric depression." Depress Anxiety **8 Suppl 1**: 32-42.
- Smith, C. D., H. Chebrolu, D. R. Wekstein, F. A. Schmitt, G. A. Jicha, G. Cooper and W. R. Markesbery (2007). "Brain structural alterations before mild cognitive impairment." Neurology **68**(16): 1268-1273.
- Société Alzheimer du Canada (2010). Raz-de-marée: Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada. Société Alzheimer du Canada.
- Solfrizzi, V., A. D'Introno, A. M. Colacicco, C. Capurso, A. Del Parigi, R. J. Caselli, P. L. Scapicchio, E. Scafato, C. Gandin, A. Capurso and F. Panza (2007). "Incident occurrence of depressive symptoms among patients with mild cognitive impairment - the Italian longitudinal study on aging." Dementia and geriatric cognitive disorders **24**(1): 55-64.
- Solfrizzi, V., V. Frisardi, D. Seripa, G. Logroscino, B. P. Imbimbo, G. D'Onofrio, F. Addante, D. Sancarlo, L. Cascavilla, A. Pilotto and F. Panza (2011). "Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes." Current Alzheimer research **8**(5): 520-542.
- Speck, C. E., W. A. Kukull, D. E. Brenner, J. D. Bowen, W. C. McCormick, L. Teri, M. L. Pfanschmidt, J. D. Thompson and E. B. Larson (1995). "History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease." Epidemiology **6**(4): 366-369.
- Sperling, R. A., P. S. Aisen, L. A. Beckett, D. A. Bennett, S. Craft, A. M. Fagan, T. Iwatsubo, C. R. Jack, Jr., J. Kaye, T. J. Montine, D. C. Park, E. M. Reiman, C. C. Rowe, E. Siemers, Y. Stern, K. Yaffe, M. C. Carrillo, B. Thies, M. Morrison-Bogorad, M. V. Wagster and C. H. Phelps (2011). "Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association **7**(3): 280-292.
- Squire, A. (2002). Health and well-being for older people : foundations for practice. New York, Bailliere Tindall.
- Squire, L. R. (1992). "Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans." Psychological review **99**(2): 195-231.
- Squire, L. R. (2008). Encyclopedia of Neuroscience. S.I., Elsevier.

- Steffens, D. C., C. E. Byrum, D. R. McQuoid, D. L. Greenberg, M. E. Payne, T. F. Blitchington, J. R. MacFall and K. R. Krishnan (2000). "Hippocampal volume in geriatric depression." Biol Psychiatry **48**(4): 301-309.
- Steffens, D. C., K. R. Krishnan, C. Crump and G. L. Burke (2002). "Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study." Stroke; a journal of cerebral circulation **33**(6): 1636-1644.
- Steffens, D. C., E. Otey, G. S. Alexopoulos, M. A. Butters, B. Cuthbert, M. Ganguli, Y. E. Geda, H. C. Hendrie, R. R. Krishnan, A. Kumar, O. L. Lopez, C. G. Lyketsos, B. T. Mast, J. C. Morris, M. C. Norton, G. M. Peavy, R. C. Petersen, C. F. Reynolds, S. Salloway, K. A. Welsh-Bohmer and J. Yesavage (2006). "Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline." Arch Gen Psychiatry **63**(2): 130-138.
- Steffens, D. C., B. L. Plassman, M. J. Helms, K. A. Welsh-Bohmer, A. M. Saunders and J. C. Breitner (1997). "A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease." Biological psychiatry **41**(8): 851-856.
- Steffens, D. C. and G. G. Potter (2008). "Geriatric depression and cognitive impairment." Psychol Med **38**(2): 163-175.
- Stepaniuk, J., L. J. Ritchie and H. Tuokko (2008). "Neuropsychiatric impairments as predictors of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer's disease." Am J Alzheimers Dis Other Demen **23**(4): 326-333.
- Stoub, T. R., L. deToledo-Morrell, G. T. Stebbins, S. Leurgans, D. A. Bennett and R. C. Shah (2006). "Hippocampal disconnection contributes to memory dysfunction in individuals at risk for Alzheimer's disease." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(26): 10041-10045.
- Stoub, T. R., E. J. Rogalski, S. Leurgans, D. A. Bennett and L. Detoledo-Morrell (2008). "Rate of entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and mild AD: Relation to memory function." Neurobiol Aging.
- Strange, B. A. and R. J. Dolan (2004). "Beta-adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **101**(31): 11454-11458.
- Sun, X., R. Bhadelia, E. Liebson, P. Bergethon, M. Folstein, J. J. Zhu, D. M. Mwamburi, S. Patz and W. Q. Qiu (2011). "The relationship between plasma amyloid-beta peptides and the medial temporal lobe in the homebound elderly." International journal of geriatric psychiatry **26**(6): 593-601.
- Sun, X., D. C. Steffens, R. Au, M. Folstein, P. Summergrad, J. Yee, I. Rosenberg, D. M. Mwamburi and W. Q. Qiu (2008). "Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease?" Archives of general psychiatry **65**(5): 542-550.
- Tabert, M. H., J. J. Manly, X. Liu, G. H. Pelton, S. Rosenblum, M. Jacobs, D. Zamora, M. Goodkind, K. Bell, Y. Stern and D. P. Devanand (2006). "Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment." Archives of general psychiatry **63**(8): 916-924.
- Tanabe, J. L., D. Amend, N. Schuff, V. DiSciafani, F. Ezekiel, D. Norman, G. Fein and M. W. Weiner (1997). "Tissue segmentation of the brain in Alzheimer disease." AJNR. American journal of neuroradiology **18**(1): 115-123.
- Tapiola, T., C. Pennanen, M. Tapiola, S. Tervo, M. Kivipelto, T. Hanninen, M. Pihlajamaki, M. P. Laakso, M. Hallikainen, A. Hamalainen, M. Vanhanen, E. L. Helkala, R. Vanninen, A. Nissinen, R. Rossi, G. B. Frisoni and H. Soininen (2008). "MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study." Neurobiol Aging **29**(1): 31-38.
- Taylor, W. D., D. C. Steffens, M. E. Payne, J. R. MacFall, D. A. Marchuk, I. K. Svenson and K. R. Krishnan (2005). "Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression." Arch Gen Psychiatry **62**(5): 537-544.
- Teipel, S. J., C. Born, M. Ewers, A. L. Bokde, M. F. Reiser, H. J. Moller and H. Hampel (2007). "Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment." Neuroimage **38**(1): 13-24.
- Teng, E., P. H. Lu and J. L. Cummings (2007). "Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease." Dementia and geriatric cognitive disorders **24**(4): 253-259.

- Thomas, A. J. and J. T. O'Brien (2008). "Depression and cognition in older adults." *Curr Opin Psychiatry* **21**(1): 8-13.
- Thomas-Anterion, C., C. Ribas, S. Honoré-Masson, G. Berne, J. H. Ruel and B. Laurent (2003). "Le questionnaire de plainte cognitive (QPC): Un outil de recherche de plainte suspecte d'voquer une maladie d'Alzheimer." *L'Année gérologique* **17**(1): 56-65.
- Tierney, M. C., E. Boyle, R. E. Lam and J. P. Szalai (1999). "Do depressive symptoms in memory-impaired elders predict probable Alzheimer's disease?" *Aging & Mental Health* **3**(1): 88-93.
- Tierney, M. C., J. P. Szalai, W. G. Snow, R. H. Fisher, A. Nores, G. Nadon, E. Dunn and P. H. St George-Hyslop (1996). "Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study." *Neurology* **46**(3): 661-665.
- Tulving, E. and H. J. Markowitsch (1998). "Episodic and declarative memory: role of the hippocampus." *Hippocampus* **8**(3): 198-204.
- van den Heuvel, D. M., V. H. ten Dam, A. J. de Craen, F. Admiraal-Behloul, H. Olofsen, E. L. Bollen, J. Jolles, H. M. Murray, G. J. Blauw, R. G. Westendorp and M. A. van Buchem (2006). "Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a nondemented elderly population." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **77**(2): 149-153.
- van der Flier, W. M., A. E. van der Vlies, A. W. Weverling-Rijnsburger, N. L. de Boer, F. Admiraal-Behloul, E. L. Bollen, R. G. Westendorp, M. A. van Buchem and H. A. Middelkoop (2005). "MRI measures and progression of cognitive decline in nondemented elderly attending a memory clinic." *International journal of geriatric psychiatry* **20**(11): 1060-1066.
- van der Linden, M., S. Adam, A. Agniel, C. Baisset-Mouly, F. Bardet and F. Coyette (2004). *L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseilles.
- van Dijk, E. J., N. D. Prins, S. E. Vermeer, A. Hofman, C. M. van Duijn, P. J. Koudstaal and M. M. Breteler (2004). "Plasma amyloid beta, apolipoprotein E, lacunar infarcts, and white matter lesions." *Annals of neurology* **55**(4): 570-575.
- Van Petten, C. (2004). "Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis." *Neuropsychologia* **42**(10): 1394-1413.
- van Reekum, R., M. Binns, D. Clarke, C. Chayer, D. Conn, N. Herrmann, H. S. Mayberg, D. Rewilak, M. Simard and D. T. Stuss (2005). "Is late-life depression a predictor of Alzheimer's disease? Results from a historical cohort study." *International journal of geriatric psychiatry* **20**(1): 80-82.
- van Reekum, R., M. Simard, D. Clarke, D. Conn, T. Cohen and J. Wong (2000). "The role of depression severity in the cognitive functioning of elderly subjects with central nervous system disease." *J Psychiatry Neurosci* **25**(3): 262-268.
- Vargha-Khadem, F., D. G. Gadian, K. E. Watkins, A. Connelly, W. Van Paesschen and M. Mishkin (1997). "Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory." *Science* **277**(5324): 376-380.
- Veiel, H. O. (1997). "A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression." *Journal of clinical and experimental neuropsychology* **19**(4): 587-603.
- Verkaik, R., J. Nuyen, F. Schellevis and A. Francke (2007). "The relationship between severity of Alzheimer's disease and prevalence of comorbid depressive symptoms and depression: a systematic review." *International journal of geriatric psychiatry* **22**(11): 1063-1086.
- Vermeeren, A. and A. M. Coenen (2011). "Effects of the use of hypnotics on cognition." *Progress in brain research* **190**: 89-103.
- Videbech, P. and B. Ravnkilde (2004). "Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies." *Am J Psychiatry* **161**(11): 1957-1966.
- Visser, P. J., A. Kester, J. Jolles and F. Verhey (2006). "Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment." *Neurology* **67**(7): 1201-1207.
- Visser, P. J., F. R. Verhey, P. A. Hofman, P. Scheltens and J. Jolles (2002). "Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72**(4): 491-497.

- Visser, P. J., F. R. Verhey, R. W. Ponds, A. Kester and J. Jolles (2000). "Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression." *Journal of the American Geriatrics Society* **48**(5): 479-484.
- Visser, P. J., F. R. J. Verhey, R. W. H. M. Ponds, M. Cruts, C. L. Van Broeckhoven and J. Jolles (2000). "Course of objective memory impairment in non-demented subjects attending a memory clinic and predictors of outcome." *International Journal of Geriatric Psychiatry* **15**(4): 363-372.
- von Gunten, A., N. C. Fox, L. Cipolotti and M. A. Ron (2000). "A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **12**(4): 493-498.
- Wang, L., J. S. Swank, I. E. Glick, M. H. Gado, M. I. Miller, J. C. Morris and J. G. Csernansky (2003). "Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer type from healthy aging." *Neuroimage* **20**(2): 667-682.
- Wang, P. N., J. F. Lirng, K. N. Lin, F. C. Chang and H. C. Liu (2006). "Prediction of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a prospective study in Taiwan." *Neurobiol Aging* **27**(12): 1797-1806.
- Wang, P. N., H. C. Liu, J. F. Lirng, K. N. Lin and Z. A. Wu (2009). "Accelerated hippocampal atrophy rates in stable and progressive amnesic mild cognitive impairment." *Psychiatry Res* **171**(3): 221-231.
- Watanabe, Y., E. Gould, D. C. Daniels, H. Cameron and B. S. McEwen (1992). "Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus." *European journal of pharmacology* **222**(1): 157-162.
- Watson, C., F. Andermann, P. Gloor, M. Jones-Gotman, T. Peters, A. Evans, A. Olivier, D. Melanson and G. Leroux (1992). "Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging." *Neurology* **42**(9): 1743-1750.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale-III (WAIS-III)*, The Psychological Corporation.
- Weingartner, H., R. M. Cohen, D. L. Murphy, J. Martello and C. Gerdt (1981). "Cognitive processes in depression." *Arch Gen Psychiatry* **38**(1): 42-47.
- West, M. J., P. D. Coleman, D. G. Flood and J. C. Troncoso (1994). "Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease." *Lancet* **344**(8925): 769-772.
- Whitwell, J. L., R. C. Petersen, S. Negash, S. D. Weigand, K. Kantarci, R. J. Ivnik, D. S. Knopman, B. F. Boeve, G. E. Smith and C. R. Jack, Jr. (2007). "Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment." *Arch Neurol* **64**(8): 1130-1138.
- Whitwell, J. L., M. M. Shiung, S. A. Przybelski, S. D. Weigand, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2008). "MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment." *Neurology* **70**(7): 512-520.
- Winblad, B., K. Palmer, M. Kivipelto, V. Jelic, L. Fratiglioni, L. O. Wahlund, A. Nordberg, L. Backman, M. Albert, O. Almkvist, H. Arai, H. Basun, K. Blennow, M. de Leon, C. DeCarli, T. Erkinjuntti, E. Giacobini, C. Graff, J. Hardy, C. Jack, A. Jorm, K. Ritchie, C. van Duijn, P. Visser and R. C. Petersen (2004). "Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment." *J Intern Med* **256**(3): 240-246.
- Witter, M. P., H. J. Groenewegen, F. H. Lopes da Silva and A. H. Lohman (1989). "Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region." *Progress in neurobiology* **33**(3): 161-253.
- Wolf, H., M. Grunwald, F. Kruggel, S. G. Riedel-Heller, S. Angerhofer, A. Hojjatoleslami, A. Hensel, T. Arendt and H. Gertz (2001). "Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly." *Neurobiol Aging* **22**(2): 177-186.
- Wolf, H., A. Hensel, F. Kruggel, S. G. Riedel-Heller, T. Arendt, L. O. Wahlund and H. J. Gertz (2004). "Structural correlates of mild cognitive impairment." *Neurobiol Aging* **25**(7): 913-924.
- Xu, G., X. Liu, Q. Yin, W. Zhu, R. Zhang and X. Fan (2009). "Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia." *Psychiatry Clin Neurosci* **63**(1): 43-49.
- Xu, G., J. S. Meyer, J. Thornby, M. Chowdhury and M. Quach (2002). "Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes." *Int J Geriatr Psychiatry* **17**(11): 1027-1033.

- Xu, Y., C. R. Jack, Jr., P. C. O'Brien, E. Kokmen, G. E. Smith, R. J. Ivnik, B. F. Boeve, R. G. Tangalos and R. C. Petersen (2000). "Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD." Neurology **54**(9): 1760-1767.
- Yassa, M. A., S. M. Stark, A. Bakker, M. S. Albert, M. Gallagher and C. E. Stark (2010). "High-resolution structural and functional MRI of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment." NeuroImage **51**(3): 1242-1252.
- Yavuz, B. B., S. Ariogul, M. Cankurtaran, K. K. Oguz, M. Halil, N. Dagli and E. S. Cankurtaran (2007). "Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline." Int Psychogeriatr **19**(4): 767-777.
- Yesavage, J. A., T. L. Brink, T. L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey and V. O. Leirer (1982). "Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report." J Psychiatr Res **17**(1): 37-49.
- Yoshita, M., E. Fletcher, D. Harvey, M. Ortega, O. Martinez, D. M. Mungas, B. R. Reed and C. S. DeCarli (2006). "Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD." Neurology **67**(12): 2192-2198.
- Zamrini, E., S. De Santi and M. Tolar (2004). "Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease." Neurobiology of aging **25**(5): 685-691.
- Zhang, Y., N. Schuff, G. H. Jahng, W. Bayne, S. Mori, L. Schad, S. Mueller, A. T. Du, J. H. Kramer, K. Yaffe, H. Chui, W. J. Jagust, B. L. Miller and M. W. Weiner (2007). "Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease." Neurology **68**(1): 13-19.
- Zhao, Z., W. D. Taylor, M. Styner, D. C. Steffens, K. R. Krishnan and J. R. MacFall (2008). "Hippocampus shape analysis and late-life depression." PLoS One **3**(3): e1837.
- Zihl, J., S. Reppermund, S. Thum and K. Unger (2010). "Neuropsychological profiles in MCI and in depression: Differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder?" Journal of psychiatric research **44**(10): 647-654.
- Zubenko, G. S., W. N. Zubenko, S. McPherson, E. Spoor, D. B. Marin, M. R. Farlow, G. E. Smith, Y. E. Geda, J. L. Cummings, R. C. Petersen and T. Sunderland (2003). "A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease." Am J Psychiatry **160**(5): 857-866.





# Annexe 1 - Attestation de conformité éthique

Institut universitaire  
en santé mentale  
de Québec

Québec, le 1<sup>er</sup> octobre 2009

Monsieur Simon Duchesne, ing., Ph.D.  
Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard  
F-4435

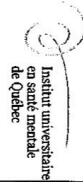
COMITÉ ÉTHIQUE  
DE LA RECHERCHE

Projet # 225

Attestation de conformité éthique

Date : 01 / 10 / 2009

*Dominique Dione*  
Coordination éthique



## MEMBRES

COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA  
RECHERCHE DE  
L'INSTITUT  
UNIVERSITAIRE EN SANTÉ  
MENTALE DE QUÉBEC

Pierre Maxime Bélanger,  
B.Pharm., Ph.D.  
président

Pierre Duchesne,  
représentant de la  
collectivité

Louis Veilleux,  
représentant de la  
collectivité

Louise Bérubé, B.Sc.Inf.,  
M.A.,  
soins infirmiers, vice-  
présidente

Barnard Keating, Ph.D.,  
professeur d'éthique

Didier Caenepael, Ph.D.  
en physique théorique,  
Ph.D. en bioéthique

Anne-Marie Savard,  
avocate

Marie-Nancy Paquet,  
avocate

Denis Cliche, m.d.,  
psychiatrie

Sophie Chantal, Ph.D.,  
neuropsychologie

Claire Billet, B.Sc.,  
CCRP  
Coordonnatrice de  
recherche clinique

Objet : **Attestation de conformité éthique sous réserve de conditions**

Projet #225 réalisé par M. Jean-François Morin, étudiant à la maîtrise en épidémiologie clinique, sous la supervision de M. Simon Duchesne, ing., Ph.D., chercheur au CRULRG et professeur associé au département de radiologie de la faculté de médecine de l'Université Laval, intitulé « Étude de la dépression et des troubles cognitifs légers par neuroimagerie structurelle / Structural Neuroimaging Study of Depression and Mild Cognitive Impairment » subvention du Réseau de Bio-Imagerie du Québec (RBIQ) / FRSQ

Monsieur Duchesne,

J'accuse réception du formulaire de consentement à la recherche, version 1<sup>er</sup> octobre 2009, pour le projet cité en rubrique.

Les membres du comité d'éthique considèrent désormais ce projet comme étant acceptable aux plans éthique et scientifique puisque toutes les corrections demandées par le CÉR ont été apportées.

En conséquence, je vous transmets par la présente l'attestation de conformité éthique #225 pour l'année 2009-2010.

Je vous rappelle que l'attestation de conformité éthique est valide pour une période d'une année et peut être renouvelée sur demande écrite accompagnée du formulaire de suivi annuel d'un protocole de recherche, lequel fait état du bilan de l'étude au cours des 12 derniers mois.

Je souhaite la meilleure des chances à M. Jean-François Morin dans la poursuite de ses travaux et vous prie de recevoir, Monsieur Duchesne, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Pierre Maxime Bélanger, B.Pharm., Ph.D.  
Président du Comité d'éthique de la recherche du  
Centre hospitalier Robert-Giffard

PMB/dd

C.C. Jean-François Morin, m.d., étudiant à la maîtrise en épidémiologie clinique

page 1 de 1  
Attestation de conformité éthique #225  
Année 2009-2010

www.institutsmq.qc.ca



2601, chemin de la Canardière, Québec (Québec) G1J 2G3 TÉLÉPHONE 418 663-5000 COURRIEL info@institutsmq.qc.ca

## Annexe 2 - Formulaire de consentement à la recherche



### Formulaire de consentement à la recherche

#### *Recherche clinique*

#### **Étude par neuroimagerie structurale de la dépression et des troubles cognitifs légers**

**Chercheurs** : *Simon Duchesne*, ing., Ph.D., chercheur, Centre de recherche, Université Laval Robert-Giffard; professeur associé, Département de radiologie, Faculté de médecine, Université Laval; directeur exécutif, Consortium d'imagerie en neurosciences et santé mentale de Québec; CRULRG, Bureau F-4435, 2601, ch. de la Canardière, Québec, QC, G1J 2G3 (418.663.5741 ext. 4777)

*Carol Hudon*, professeur adjoint, École de psychologie, Faculté des sciences sociales, Université Laval ; chercheur, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG), Bureau F-4421-1, 2601, ch. de la Canardière, Québec, QC, G1J 2G3 (418.663.5741 ext. 4779)

*Jean-François Morin*, étudiant à la maîtrise avec mémoire (recherche clinique) en épidémiologie, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval; assistant de recherche, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard, Bureau F-4412, 2601, ch. de la Canardière, Québec, QC, G1J 2G3 (418.663.5741 ext. 6840)

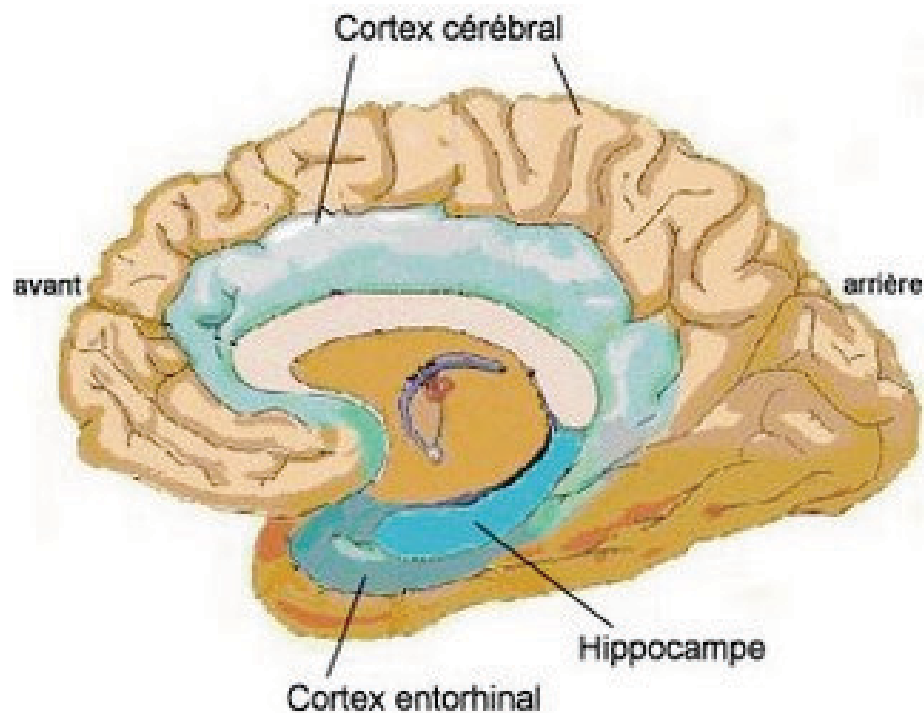
#### **Renseignements généraux**

Vous êtes invité(e) à prendre part à un projet de recherche. Avant d'y participer, il est important que vous compreniez en quoi consiste l'étude pour prendre une décision éclairée. Le présent document décrit notamment le but, le déroulement, les risques, les inconvénients et les bénéfices potentiels de l'étude. Lisez-le attentivement et n'hésitez pas à poser toutes les questions nécessaires pour décider si vous participerez ou non à l'étude. Une fois que vous aurez reçu tous

les renseignements, nous vous demanderons de signer le formulaire. Une copie du formulaire signé que vous pourrez conserver vous sera remise.

### **But de l'étude**

Le but de cette étude est d'identifier les différences entre deux structures du cerveau impliquées dans la mémoire soit l'hippocampe et le cortex entorhinal (voir Figure 1). Nous étudierons ces deux structures chez les gens de 65 ans et plus atteints d'un trouble de mémoire léger (souvent référé comme étant un trouble cognitif léger de type amnésique), d'un trouble de mémoire léger avec dépression et d'une dépression. À l'aide des résultats obtenus avec cette étude, il sera possible d'améliorer la différenciation entre ces trois conditions.

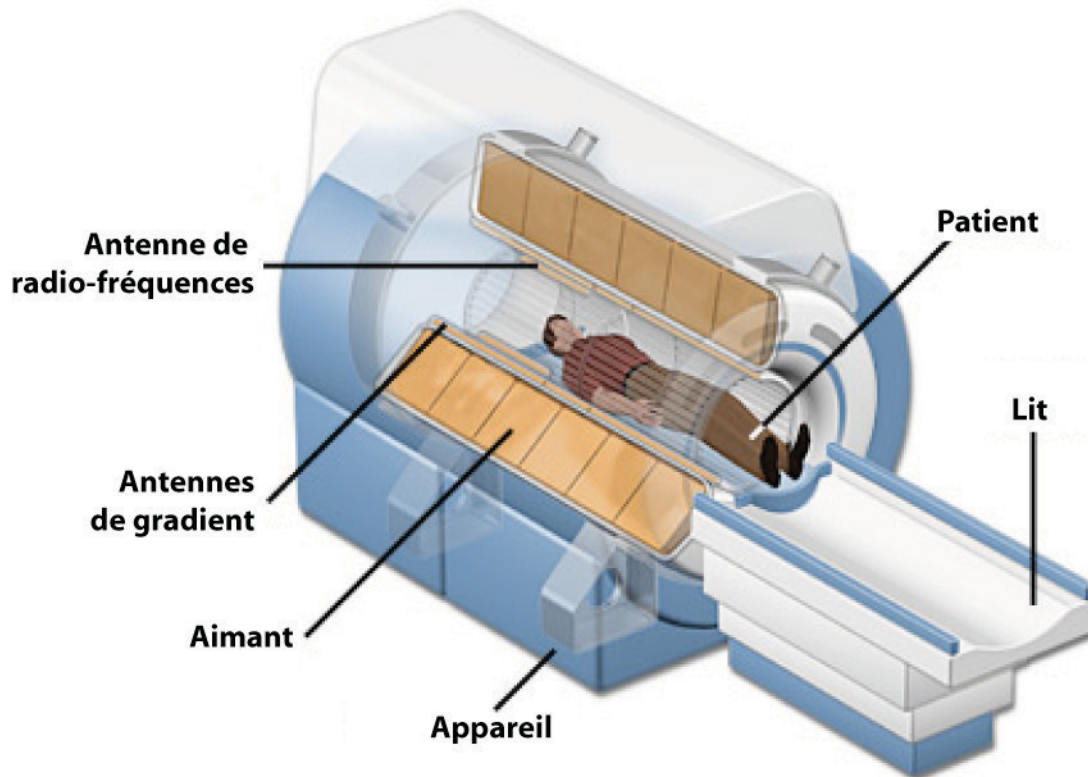


**Figure 1 - Localisation du cortex entorhinal et de l'hippocampe dans une coupe du cerveau**

### **Qu'est-ce qu'une résonance magnétique ?**

L'imagerie par résonance magnétique (connue sous l'abréviation IRM) est une technique en radiologie très performante. C'est une technique qui ne cause pas de douleur et qui est sans danger connu. L'imagerie par résonance magnétique n'utilise pas de rayons X, mais un champ électromagnétique. Ce dernier est créé par un aimant géant en forme de tunnel au sein duquel le

patient est placé (voir Figure 2). Les images obtenues sont traitées par des logiciels informatiques et puis transformées en images radiographiques.



**Figure 2 - Coupe d'un imageur par résonance magnétique**

Durant l'examen d'imagerie par résonance magnétique, vous serez couché sur le dos sur un lit qui se déplacera lentement dans un tube. Ce tube est ouvert à chaque extrémité. Il est bien aéré et éclairé. Pour votre confort, vous porterez des bouchons protecteurs qui seront insérés dans vos oreilles afin de diminuer les bruits émis par l'appareil. Pendant que l'appareil sera en fonction, il sera important que vous demeuriez immobile. Pour ce faire, un coussinet sera placé autour de votre tête afin d'assurer votre immobilité. Aucune substance ne vous sera injectée. En tout temps, un système d'interphone sera à votre disposition pour communiquer avec le technologue qui se trouvera dans une salle adjacente derrière une vitre. Également, vous aurez toujours accès à un bouton-pression qui indiquera au technologue que vous désirez immédiatement cesser l'examen si vous éprouvez un malaise.

### Déroulement de l'étude

La durée de votre participation à ce projet de recherche sera d'une séance d'environ 60 minutes. Celle-ci sera conduite à la clinique IRM Québec, 1900 avenue Mailloux, bureau 10, Québec, QC, G1J 5B9 (418.667.0060). Il s'agit d'une clinique de radiologie privée, soumise aux mêmes critères de qualité que les services de radiologie des centres hospitaliers. Vingt (20) minutes environ seront utilisées pour remplir un formulaire, dix minutes pour vous préparer à entrer dans l'imageur, et 30 minutes environ dans l'imageur à résonance magnétique comme tel (voir Figure 3).



**Figure 3 - Technologue positionnant le patient couché sur le lit de l'imageur par résonance magnétique**

### Risques potentiels et inconvénients de la participation

Selon les connaissances actuelles, votre participation à un examen d'imagerie par résonance magnétique structurale ne vous fera courir *aucun risque* sur le plan médical, si vous ne présentez aucune contre-indication. Cependant, il peut exister des risques dont nous ignorons l'existence pour le moment.

Quelques inconvénients passagers peuvent être reliés à cet examen. Principalement, l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique peut entraîner un certain inconfort du fait de devoir rester immobile pendant plusieurs minutes. Un désagrément pourrait également être associé au bruit que génère le fonctionnement de l'appareil. Il s'agit d'un bruit répétitif qui est causé par la technique d'imagerie. Vous pourriez aussi ressentir un certain stress ou une sensation de claustrophobie. Sachez néanmoins que vous pourrez communiquer en tout temps avec le technologue à l'aide de

l'interphone ou via le bouton-pressoir. L'examen pourra être interrompu à tout moment si vous le désirez.

Avant de procéder à l'examen d'imagerie par résonance magnétique, la technologue vous fera passer un questionnaire détaillé afin de détecter certaines circonstances particulières limitant la passation de cet examen :

- une grossesse
- un stimulateur cardiaque (ou *pacemaker*)
- un défibrillateur (un appareil pour le rythme du cœur)
- une prothèse valvulaire cardiaque (une prothèse au cœur)
- un cathéter Swan-Ganz (un tube dans l'artère pulmonaire sur le thorax)
- une pompe à insuline ou à chimiothérapie métallique sous la peau
- un neurostimulateur
- un clip sur anévrisme cérébral (un clip dans un vaisseau sanguin du cerveau)
- une prothèse métallique ou des tiges (suite à une chirurgie)
- un cerclage métallique (support de métal sur un os)
- un implant cochléaire ou oculaire (un implant dans l'oreille ou dans l'œil)
- un implant pénien
- un fragment métallique intraoculaire (un débris métallique dans l'œil)
- un timbre sur la peau pour l'administration d'un médicament
- des piercings
- des tatouages
- du maquillage permanent
- des broches dentaires
- de la claustrophobie aiguë (sensation désagréable dans les espaces clos).

### **Bénéfices potentiels**

Il n'y a aucun avantage direct pouvant découler de votre participation au projet de recherche. Cependant, les connaissances acquises contribueront à l'avancement des connaissances scientifiques de deux structures du cerveau soit l'hippocampe et le cortex entorhinal. Ceci permettra

une meilleure différenciation entre les troubles de mémoire légers et de la dépression chez les personnes âgées.

### **Retour d'information et autorisation de transmettre des résultats**

*Les scans de recherche ne font pas partie d'un examen radiologique clinique ou à visée diagnostique par un radiologue (le médecin spécialiste qui évalue les images de radiologie pour y détecter des anomalies). Les scans sont obtenus strictement à des fins de recherche. Ils ne seront pas évalués par un radiologue. Cependant, il est possible que l'examen d'imagerie par résonance magnétique structurelle détecte des anomalies jusque là ignorés. Si par hasard, un chercheur dénote une anomalie, il en fera part au médecin référant afin qu'un test diagnostique approprié soit fait. Il se peut que vous ayez une anomalie et qu'elle ne soit pas détectée ni détectable.*

"J'autorise la personne responsable de ce projet de recherche à transmettre les résultats de mon évaluation à mon médecin traitant si l'examen révèle une condition nécessitant un suivi":

**Oui**

---

**Non**  Nom et adresse de votre médecin traitant

### **Confidentialité des informations recueillies**

Aucune information révélant votre identité ne sera diffusée ou publiée à moins que vous n'y ayez expressément consenti. Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires à la bonne conduite du projet de recherche seront recueillis. Ces renseignements peuvent comprendre les informations recueillies dans le cadre du projet, comme par exemple vos antécédents médicaux. Les images par résonance magnétique seront évaluées exclusivement par le chercheur principal et son équipe au Centre de recherche de l'Université Laval Robert-Giffard.

Les données du projet de recherche pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Toutefois, aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, par une personne mandatée par le ministre de la Santé et des Services Sociaux ou par des organismes gouvernementaux mandatés par la loi. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement si nécessaire, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire gardé par le chercheur responsable.

Vous aurez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis aussi longtemps que le chercheur responsable du projet de recherche, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet de recherche, vous n'aurez accès qu'à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

### **Compensation financière**

Vous recevrez une compensation financière de 50\$ dollars pour votre participation au projet de recherche.

### **Liberté de participation et le droit de retrait**

Vous êtes tout à fait libre de participer ou non à ce projet de recherche. Si vous décidez d'y participer, vous pouvez vous retirer en tout temps, sans fournir d'explication. Au cas où vous décideriez de vous retirer, ou si vous ne pouviez plus participer à l'étude pour différentes raisons après la signature de ce formulaire, vous conserverez votre droit à l'intégralité de la compensation financière prévue seulement si vous vous êtes présenté à la séance d'imagerie.



En signant ce formulaire, vous ne renoncez aucunement à vos droits et vous ne libérez pas le chercheur, le commanditaire ou les institutions impliqués de leurs responsabilités légales ou professionnelles à votre égard. Dans l'éventualité où vous deviendriez malade ou subiriez un dommage spécifiquement dû à votre participation à ce projet de recherche, les traitements médicaux nécessaires vous seront disponibles.

### **Personnes ressources**

Si vous désirez plus de renseignements sur le déroulement de ce projet ou si vous souhaitez vous retirer du projet en cours de route, vous pouvez communiquer avec **Jean-François Morin**, étudiant responsable du projet, au (418) 663-5741 poste 6714 ou **Simon Duchesne**, chercheur au Centre de Recherche de l'Université Laval Robert-Giffard (CRULRG), au (418) 663-5741 poste 4777.

Si vous avez des questions à poser sur vos droits en tant que participant dans cette étude, vous pouvez communiquer avec le **Dr Pierre Maxime Bélanger**, président du Comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ), au numéro de téléphone suivant: (418) 663-5000, poste 4736.

En cas d'insatisfaction, vous pourrez également formuler une plainte à la Commissaire locale aux plaintes et à la qualité des services de l'IUSMQ, Mme **Nicole Gagnon**, au numéro (418) 663-5555.

### **Information sur la surveillance éthique**

Le comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec a approuvé ce projet de recherche (n° d'approbation **225**) et s'assure du respect des règles éthiques durant tout le déroulement de la recherche. Pour toute information ou toute question relative à vos droits en tant que participant à un projet de recherche, vous pouvez rejoindre le secrétariat du Comité au numéro suivant: (418) 663-5321 poste 4736.

## Consentement à participer à un projet de recherche

Je, soussigné(e), reconnait que :

- 1) Le (la) responsable m'a informé(e) de la nature et des buts de ce projet de recherche;
- 2) Le (la) responsable m'a informé(e) des risques et inconvénients associés à ma participation;
- 3) Ma participation à ce projet de recherche est volontaire;
- 4) Les données de ce projet de recherche seront traitées en toute confidentialité et elles ne seront utilisées qu'aux fins scientifiques et par les partenaires identifiés au formulaire d'information;
- 5) J'ai pu poser toutes les questions voulues concernant ce projet de recherche et j'ai obtenu des réponses satisfaisantes;
- 6) Ma décision de participer à ce projet de recherche ne libère ni les chercheurs ni l'établissement hôte de leurs obligations envers moi;
- 7) Le (la) responsable m'a proposé un exemplaire du feuillet d'information et du formulaire de consentement;
- 8) Je souhaite être informé(e) des résultats de l'étude lors de leur publication dans des conférences ou journaux scientifiques

**Oui**

**Non**

---

---

---

Adresse postale ou courriel où faire parvenir les résultats

\_\_\_\_\_  
Nom du participant en caractère d'imprimerie

\_\_\_\_\_  
Numéro de téléphone

\_\_\_\_\_  
Signature du participant

\_\_\_\_\_  
Date (jj/mm/aaaa)

\_\_\_\_\_  
Nom en caractère d'imprimerie de la personne qui a dirigé la discussion entourant le consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Signature de la personne qui a dirigé la discussion entourant le consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Date (jj/mm/aaaa)

## Annexe 3 - Grille de contact téléphonique pour le recrutement

« Bonjour ! Pourrai-je parler avec madame ou monsieur (...) ? »

Bonjour madame ou monsieur (...). Je vous appelle du Centre de recherche de l'université Laval. Mon nom est Jean-François Morin. Je suis un étudiant à la maîtrise en médecine à l'université Laval. Vos coordonnées m'ont été transmises par l'équipe du chercheur Carol Hudon du centre de recherche que vous connaissez déjà et avec qui je collabore.

En ce moment, je mène un projet de recherche sur les troubles de mémoire légers. J'aimerais prendre quelques minutes pour vous expliquer en quoi consiste le projet et comment vous pouvez y apporter votre contribution. Comme vous avez indiqué être intéressé à participer à d'autres projets de recherche liés à celui du chercheur Carol Hudon, je me suis permis de vous appeler.»

-----

*si la personne dit qu'elle n'est pas intéressée :*

« Je comprends votre hésitation, mais permettez-moi de vous informer brièvement sur le projet avant de prendre une décision. Une fois que j'aurai terminé mes explications, vous pourrez me poser des questions. Avec toute l'information en main, vous serez en mesure de prendre une décision pour participer ou non au projet de recherche.»

*si la personne n'est toujours pas intéressée :*

« Peut-être préféreriez-vous que l'on se rencontre pour que je vous fasse part du projet. »

*si oui :*

« Très bien. Quelles sont vos disponibilités pour une rencontre de 15 minutes ? Ainsi, fixons un rendez-vous le (...). Présentez-vous à (...) à la porte principale de centre hospitalier Robert-Giffard où se trouve le centre de recherche. Faites signaler Jean-François Morin au poste 6714. J'irai vous chercher à la réception. »

*si non :*

« Je vous remercie de votre temps. Bonne journée ! »