

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Elisa de Paula França Resende

INFLUÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E DE DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS SOBRE AS RELAÇÕES ENTRE A MEMÓRIA
EPISÓDICA E SEUS CORRELATOS NEURAIS

Belo Horizonte
2019

Elisa de Paula França Resende

**INFLUÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS
SOBRE AS RELAÇÕES ENTRE A MEMÓRIA EPISÓDICA E SEUS
CORRELATOS NEURAIIS**

Versão final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais
como requisito parcial para obtenção do título de doutora
em Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

Belo Horizonte

2019

043 Resende, Elisa de Paula França.
Influências da educação e de doenças neurodegenerativas sobre as relações
Entre a memória episódica e seus correlatos neurais [manuscrito] / Elisa de
Paula França. – 2019.

85. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli. Coorientador: Prof. Dr. Leonardo
Cruz de Souza.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de
Ciências Biológicas.

1. Neurociências - Teses. 2. Memória episódica . 3. Escolaridade. 4. Demência
Frontotemporal. 4. Hipocampo (Cérebro). 5. Espectroscopia de Ressonância. 6.
Doença de Alzheimer. I. Caramelli, Paulo . II. Souza, Leonardo Cruz de.
III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV.
Título.

CDU: 612.8

Ficha elaborada catalográfica elaborada por Cleide Vieira de Faria – CRB 6/2314 BC/UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA ELISA DE PAULA FRANÇA RESENDE

Realizou-se, no dia 03 de dezembro de 2019, às 14:00 horas, Faculdade de Medicina sala 526, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 74ª defesa de tese, intitulada *INFLUÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS SOBRE AS RELAÇÕES ENTRE A MEMÓRIA EPISÓDICA E SEUS CORRELATOS NEURAIIS*, apresentada por ELISA DE PAULA FRANÇA RESENDE, número de registro 2016707008, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Paulo Caramelli - Orientador (UFMG), Prof(a). Leonardo Cruz de Souza (UFMG), Prof(a). Pedro Rosa-Neto (McGill University), Prof(a). Sônia Maria Dozzi Brucki (USP), Prof(a). Laiss Bertola de Moura Ricardo (USP), Prof(a). Antônio Jaeger (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 03 de dezembro de 2019.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Prof(a). Paulo Caramelli (Doutor)

Prof(a). Leonardo Cruz de Souza (Doutor)

Prof(a). Pedro Rosa-Neto (Doutor)

Prof(a). Sônia Maria Dozzi Brucki (Doutora)

Prof(a). Laiss Bertola de Moura Ricardo (Doutora)

Prof(a). Antônio Jaeger (Doutor)

Agradecimentos

Quando estudante de medicina, aos 21 anos, no 6º período, cursei a disciplina “Semiologia Neurológica” com o professor Paulo Caramelli. Naquela época, meu conhecimento em neurologia se resumia ao que havia aprendido em neuroanatomia, e vindo de uma família privilegiada, não imaginava como fatores socioeconômicos poderiam ser determinantes na saúde. Porém, mesmo jovem, já sabia que queria expandir minha formação além da medicina, com Mestrado e Doutorado. Essa determinação veio da influência fundamental dos meus pais, Vani e Ronaldo, que desde cedo me ensinaram que a busca incessante pelo conhecimento é o único caminho para um futuro promissor.

Desse modo, ao ser aluna do professor Paulo, identifiquei uma oportunidade de começar a trilhar esse caminho. Naquela época, ele estava desenhando o Projeto Pietà, recrutando uma equipe distinta de neurologistas, geriatras, psiquiatras, neuropsicólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, e estudantes de graduação para a ambiciosa tarefa de avaliar a maior parte possível dos idosos da cidade de Caeté, MG. Foi a minha primeira experiência com uma equipe multiprofissional. Logo percebi que o diálogo entre as disciplinas era fundamental para o progresso do conhecimento. Como o objetivo do estudo era avaliar a cognição dos idosos, ao participar desse projeto como aluna de iniciação científica, tive o meu primeiro contato com a demência e com os determinantes socioeconômicos na saúde. A cidade de Caeté tem uma extensa área rural, onde visitamos idosos em suas humildes residências, muitos deles analfabetos. Vi desde casos leves de demência, apenas com alterações nas avaliações cognitivas, até casos muito avançados de pessoas restritas ao leito.

Após participar da coleta dos dados do Pietà, segui com a faculdade. O projeto Pietà tinha verba para realizar 200 ressonâncias magnéticas de encéfalo e outros alunos de iniciação científica ficaram encarregados de conduzir essa nova etapa. Karolina Carmona, hoje colega neurologista, na época aluna do Professor Paulo, ligou aleatoriamente para 200 idosos que haviam sido avaliados e conseguiu que 189 viessem a Belo Horizonte aos domingos para fazer o exame. Somos muito gratas a essas pessoas que fizeram o sacrifício de sair de suas casas aos domingos para vir à Belo Horizonte e ficar 30 minutos absolutamente imóveis dentro do aparelho, para que fossem obtidos dados de qualidade.

Quando me formei em medicina, novamente procurei o professor Paulo para orientações quanto à carreira. Qual especialidade deveria seguir? Após conversar com outros professores e pesar prós e contras de várias especialidades, decidi fazer Neurologia. Na residência, aprofundi o conhecimento sobre doenças neurodegenerativas e decidi fazer o *Fellow* em Neurologia Cognitiva, do Comportamento e Movimentos Anormais. Seguindo a ideia inicial de expandir minha formação acadêmica, decidi fazer o Mestrado usando os dados de ressonância e as avaliações cognitivas dos participantes do Pietà, começando a explorar o papel da educação, mesmo que primária, na estrutura e função cerebrais.

A próxima etapa seria o doutorado. Queríamos continuar explorando o papel da educação na relação estrutura-função cerebral. Porém, tivemos também a oportunidade de explorar mais aspectos, já que o professor Leonardo Cruz de Souza havia iniciado um importante projeto no ambulatório, estudando com neuroimagem, pacientes com doença de Alzheimer e com demência frontotemporal variante comportamental. Essa última doença, que afeta principalmente o comportamento, mas também pode afetar a memória, causa muito sofrimento aos pacientes e suas famílias. Identificar o papel dessas duas doenças na relação estrutura-função cerebral iria complementar o estudo do papel de diferentes aspectos nessa complexa relação. Nessa fase, tivemos também a ajuda do professor Michael Hornberger, da Universidade de East Anglia, nas análises de neuroimagem.

Após entrar no doutorado, tive uma oportunidade única de fazer um novo *Fellow* em Neurologia Cognitiva, dessa vez fora do Brasil. Sempre considerei que uma experiência internacional iria acrescentar muito na minha formação e na forma de conduzir meu trabalho futuro, ideia que foi prontamente apoiada pelo meu orientador professor Paulo e coorientador professor Leonardo. E então parti para uma experiência de dois anos na Universidade da Califórnia, São Francisco, para me tornar uma *Atlantic Fellow for Equity in Brain Health* do *Global Brain Health Institute*. Um dos objetivos era aprofundar os conhecimentos em demência e neurociências em um dos centros mais avançados no mundo nesses temas. O outro objetivo, ainda mais relevante, era formar líderes emergentes em saúde cerebral, com o foco em estudar e minimizar o impacto das desigualdades socioeconômicas na saúde cerebral. Esse objetivo alinhou-se perfeitamente com minha ideia de entender o papel da educação e de diferentes causas de demência na relação estrutura-função cerebral.

Durante o *Fellow* me dediquei a conduzir a pesquisa do doutorado. Usei a oportunidade para aprofundar nos estudos de neuroimagem com o professor Howard Rosen, de neuropatologia em demência com a professora Lea Grinberg e juntos, com o professor Paulo e professor Leonardo publicamos o primeiro artigo do doutorado. Tive também a oportunidade de trabalhar com o professor Bruce Miller, uma das maiores autoridades em demência frontotemporal do mundo. Com ele aprofundei meus conhecimentos sobre essa intrigante doença, e pude também registrar, em um artigo de opinião, como estudar e abordar os determinantes socioeconômicos da saúde cerebral é relevante para minimizar a crescente epidemia mundial de demência.

Concluí o *Fellow* com uma bagagem de conhecimento única, que me permitiu ampliar as linhas de pesquisa e continuar na busca incessante pelo conhecimento, agora com o propósito de minimizar os efeitos das desigualdades na saúde cerebral. O doutorado foi então concluído, combinando *expertises* de diversas disciplinas e países.

Toda essa trajetória foi carinhosamente acompanhada e apoiada pelo meu marido Bruno, que participou de todas as etapas, sempre priorizando meu progresso como médica e cientista.

Com isso, agradeço a todos que fizeram parte dessa jornada, aos participantes e pacientes, aos colegas que coletaram dados, aos professores que me ensinaram e aos familiares que me apoiaram em cada passo.

Resumo

Introdução: A interferência de fatores extrínsecos e intrínsecos do indivíduo sobre a relação entre os substratos neurais da memória episódica e o desempenho em testes específicos é motivo de debate na literatura. O nível educacional, exemplo de fator extrínseco, parece promover maior capacidade do cérebro em se adaptar a lesões e, assim, prevenir o declínio cognitivo, possivelmente por modificar a relação entre estruturas cerebrais e suas funções. Doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) e a variante comportamental da demência frontotemporal (DFTvc) são exemplos de fatores intrínsecos. Enquanto na DA existe um déficit clássico de memória episódica por acometimento hipocampal, na DFTvc a memória episódica também pode estar acometida, mas seus correlatos neurais são controversos. Para explorar esses fatores, realizamos dois estudos: um analisando o papel da escolaridade e outro investigando o papel de doenças neurodegenerativas (DA e DFTvc) na relação entre a memória episódica e seus correlatos neurais.

Estudo 1 – Objetivo: Identificar como os anos de escolaridade influenciariam a relação entre o volume do hipocampo e o desempenho em teste de memória episódica. **População:** Cento e oitenta e três idosos (112 cognitivamente saudáveis, 26 com comprometimento cognitivo não-demência e 45 com demência), 40,1% homens, com idade mediana de 78 anos, [intervalo interquartil (IIQ): 76,82] e escolaridade mediana de quatro [IIQ: 2,10] anos. **Métodos:** O volume do hipocampo foi medido por RM estrutural e a memória episódica avaliada por meio da pontuação na evocação tardia do teste de figuras da Bateria Cognitiva Breve (BCB). Usando modelos de regressão linear múltipla, calculamos o papel da interação nível educacional x volumes hipocampais no desempenho de memória (desfecho). **Resultado:** Quanto maior o nível educacional, mais robusta foi a relação entre o volume do hipocampo esquerdo e a memória episódica, após ajustes para idade, diagnóstico cognitivo, sexo, etapa de aprendizagem do teste, volume de outras regiões cerebrais importantes para processamento de memória episódica e presença/intensidade de lesões de substância branca.

Estudo 2 – Objetivos: Comparar os correlatos neurais de memória episódica entre os pacientes com DA e DFTvc e, dentro do grupo DFTvc, comparar aqueles com perfil amnésico (n=8) com os não amnésicos (n=11). **População:** Sessenta e um idosos (19 com DFTvc, 21 com DA e 21 cognitivamente saudáveis), 50,8% homens, idade mediana de 67 [IIQ: 59,74] anos e escolaridade mediana de 11 [IIQ:11,16] anos. **Métodos:** Cálculo das correlações entre o desempenho de memória episódica avaliada pela evocação tardia do teste de figuras da BCB e os volumes de substância cinzenta cerebral avaliados por RM nos pacientes com DA e DFTvc. Contraste em termos de volume de substância cinzenta dos pacientes com DFTvc amnésicos versus não-amnésicos. **Resultados:** O desempenho de memória episódica nos pacientes com DA se associou inversamente à atrofia dos hipocampus bilateralmente e precuneus e giro do cíngulo posterior à esquerda. Já nos pacientes com DFTvc houve associação inversa apenas com os hipocampus bilateralmente. A memória episódica não se correlacionou com teste de funções executivas em nenhum grupo, sugerindo que o comprometimento de memória não é decorrente de disfunção executiva. Finalmente, identificamos que os pacientes DFTvc amnésicos tinham maior atrofia dos giros fusiforme e parahipocampal esquerdos e cíngulo e precuneus direitos do que os não amnésicos. Comparados com os pacientes com DA, os DFTvc amnésicos apresentaram maior atrofia do giro fusiforme esquerdo, pólos temporais, giro temporal inferior direito, ínsula e cerebelo.

Conclusão: Identificamos que diferentes aspectos intrínsecos e extrínsecos podem influenciar a relação entre a memória episódica e seus correlatos neurais como o hipocampo e outras estruturas.

Palavras chave: memória episódica, educação, demência, doença de Alzheimer, demência frontotemporal, hipocampo, ressonância magnética

Abstract

Introduction: How extrinsic and intrinsic factors of the individual interfere in the relationship between the neural substrates of episodic memory and performance in specific tests is a matter under debate in the scientific literature. Education, an example of an extrinsic factor, seems to promote the brain's greater ability to adapt to injury and prevent cognitive decline, possibly by modifying the relationship between brain structures and their functions. Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD) and behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) are examples of intrinsic factors. While in AD there is a classic deficit of episodic memory due to hippocampal involvement, in bvFTD episodic memory may also be affected, but the neural correlates of this impairment are controversial. To explore these factors, we conducted two studies: one analyzing the role of education and the other analyzing the role of neurodegenerative diseases (AD and bvFTD) in the relationship between episodic memory and its neural correlates.

Study 1 - Objectives: To identify how years of education would influence the relationship between hippocampal volume and episodic memory performance. **Population:** One hundred and eighty-three older adults (112 cognitively healthy, 26 with cognitive impairment non-dementia and 45 with dementia), 40.1% men, median age 78, [interquartile range (IQI): 76, 82] and median education of four [IIQ: 2,10] years. **Methods:** Hippocampal volume was measured by structural MRI and episodic memory was assessed by the Brief Cognitive Battery (BCB) delayed score. Using multiple linear regression models, we calculated the role of educational level x hippocampal volume interaction in memory performance (outcome). **Result:** The higher the educational level, the stronger the relationship between left hippocampal volume and episodic memory, after adjusting for age, cognitive diagnosis, gender, the BCB learning phase, the volume of other important brain regions for episodic memory processing and the presence / intensity of white matter lesions.

Study 2 - Objectives: To compare the neural correlates of episodic memory between patients with AD and bvFTD and, within the bvFTD group, to compare those with amnesic profile (n = 8) with non-amnesic profile (n = 11). **Population:** Sixty-one older adults (19 with bvFTD, 21 with AD and 21 cognitively healthy), 50.8% men, median age of 67 [IIQ: 59,74] years and median education of 11 [IIQ: 11,16] years. **Methods:** We calculated the correlations between episodic memory performance assessed by the BCB delayed recall and gray matter volumes assessed by MRI in AD and bvFTD patients. Next, we contrasted the gray matter volumes of amnesic versus non-amnesic bvFTD patients. **Results:** Episodic memory performance in AD patients was inversely associated with atrophy in bilateral hippocampi and left precuneus and posterior cingulate gyrus. In patients with bvFTD, there was an inverse association with hippocampi volumes bilaterally. Episodic memory did not correlate with executive functioning in any group, suggesting that memory impairment was not associated with executive dysfunction. Finally, we found that amnesic bvFTD patients had greater atrophy of the left fusiform and parahippocampal gyrus and right cingulate and precuneus regions than non-amnesic ones. Compared with AD patients, amnesic bvFTD had greater atrophy of the left fusiform gyrus, temporal poles, right inferior temporal gyrus, insula and cerebellum.

Conclusion: We identified that different extrinsic and intrinsic aspects may influence the relationship between episodic memory and its neural correlates including the hippocampus and other structures.

Keywords: episodic memory, education, dementia, Alzheimer disease, frontotemporal dementia, hippocampus, magnetic resonance.

Sumário

Resumo	7
Abstract	8
Lista de Tabelas	10
Lista de Figuras	10
Lista de abreviaturas	11
Apresentação	12
Introdução	16
A memória episódica	16
Correlatos neurais da memória episódica	17
Objetivos	21
Objetivo geral	21
Objetivos específicos	21
Hipóteses	21
Educação e reserva cognitiva	23
Métodos	26
Participantes	26
Aspectos éticos	27
Avaliação cognitiva	27
Estatística	28
Neuroimagem	28
Resultados	29
Discussão	33
Introdução	38
Demência	38
Doença de Alzheimer	38
Demência frontotemporal variante comportamental	41
Métodos	44
Participantes	44
Aspectos éticos	44
Resultados	48
Discussão	58
Considerações finais	61
Conclusões	62
ANEXO I – Artigo – Papel do nível educacional na relação entre hipocampo e memória episódica	77
ANEXO II – Artigo – Disparidades socioeconômicas e saúde cerebral	84

Lista de Tabelas

Tabela 1: Dados demográficos, características clínicas e volumes do hipocampo por diagnóstico cognitivo	29
Tabela 2: Modelos de regressão multivariada mostrando a associação entre os volumes hipocampais e os escores nos testes de memória episódica	30
Tabela 3: Modelo com o termo de interação (volume do hipocampo x anos de escolaridade)	31
Tabela 4: Características demográficas e cognitivas dos grupos DA, DFTvc e controles.....	48
Tabela 5: Características demográficas e cognitivas dos grupos DFTvc amnésicos e não-amnésicos	50

Lista de Figuras

Figura 1: Cidade de Caeté com a Serra da Piedade ao fundo, onde foi conduzido o projeto Pietà	11
Figura 2: Fluxograma da seleção dos participantes para o primeiro estudo da tese	14
Figura 3: Desenho esquemático com os principais correlatos neurais da memória episódica.....	18
Figura 4: Modelo de estudo da relação entre funções cognitivas e estruturas cerebrais e a influência de fatores extrínsecos e intrínsecos nesse processo	19
Figura 5: Visualização da interação entre anos de escolaridade e volumes do hipocampo na memória episódica	32
Figura 6: Representação esquemática da hipótese do diferente papel da educação na relação hipocampo-memória em diversos níveis educacionais	34
Figura 7: <i>Voxels</i> correspondentes à máscara de regiões de interesse que foi usada no Estudo 2	46
Figura 8: Correlação entre funções executivas e memória episódica em pacientes com DFTvc	51
Figura 9: Correlações entre a pontuação na evocação tardia do BCB e os outros testes cognitivos e de cognição social	52
Figura 10: Comparação dos padrões de atrofia dos pacientes com DA e DFTvc com os controles	53
Figura 11: Correlatos neurais da evocação tardia em pacientes com DFTvc e DA.....	54
Figura 12: Contraste dos padrões de atrofia dos grupos DFTvc amnésico e não-amnésico.	55
Figura 13: Contraste dos grupos DFTvc amnésicos e DA.....	56
Figura 14: Contraste dos grupos DFTvc não-amnésicos e DA	

Lista de abreviaturas

ANCC: Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento

APP: do inglês *amyloid precursor protein*

BCB: Bateria Cognitiva Breve

CCND: Comprometimento cognitivo não-demência

DA: Doença de Alzheimer

DFT: Demência frontotemporal

DFTvc: Demência frontotemporal variante comportamental

DLFT: Degeneração Lobar Frontotemporal

DTI: do inglês *Diffusion Tensor Imaging*

FAB: do inglês *Frontal Assessment Battery*

FLAIR: do inglês *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*

FWE: *do inglês* Family Wise Error.

IC: Intervalo de confiança

IIQ: Intervalo interquartil

LCR: Líquido cefalorraquidiano

MEEM Mini Exame do Estado Mental

Mini-SEA: Mini Avaliação Social e Emocional (versão curta)

MNI: do inglês *Montreal Neurological Institute*

NIFTI: do inglês *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*

PET: Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

PSEN1: pré-senilina 1

PSEN2: pré-senilina 2

RM: Ressonância Magnética

TDP: do inglês *Transactive DNA Binding Protein*

Apresentação

Essa tese é resultado de dois estudos desenvolvidos nos últimos três anos que deram continuidade a um projeto iniciado ainda no Mestrado, que foi fruto do Estudo Pietà. O Estudo Pietà foi desenhado para identificar fatores associados ao envelhecimento cerebral saudável em uma população de idosos de uma cidade próxima a Belo Horizonte, chamada Caeté. Essa cidade é rodeada por um conjunto de montanhas, chamado Serra da Piedade (Figura 1), daí o nome Estudo Pietà.

Figura 1. Cidade de Caeté com a Serra da Piedade ao fundo, onde foi conduzido o Estudo Pietà



Esse projeto de pesquisa foi liderado pelo professor Paulo Caramelli e contou com a colaboração de diversos neurologistas, geriatras e um psiquiatra, além de neuropsicólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais e alunos de iniciação científica. Vários aspectos relacionados ao envelhecimento, incluindo a cognição, foram avaliados nesse projeto. Um subgrupo dos participantes do Pietà realizou ressonância magnética (RM) de encéfalo como parte do estudo. Como estudante de medicina, aluna de iniciação científica do professor Paulo Caramelli, tive a oportunidade de participar da coleta de dados do Pietà. Na época, chamava a atenção o fato de a maioria dos participantes possuírem um baixo nível de escolaridade, sendo muitos deles analfabetos. Na verdade, esse dado era um reflexo das taxas de analfabetismo no Brasil entre idosos, que chegam a 30% nessa faixa etária (UNESCO, 2016). A necessidade de trabalhar na infância, a falta de estímulo dos pais e a dificuldade de acesso às escolas foram alguns fatores que contribuíram para esse cenário, que deve mudar nos próximos anos, com a melhora dos índices de alfabetização em jovens. Entretanto, toda uma geração que está envelhecendo está nesse grupo

de baixa escolaridade, e em risco aumentado para desenvolver sintomas de demência. O que também nos intrigou no Projeto Pietà foi a capacidade que alguns indivíduos tinham de viver com declínio cognitivo de forma relativamente independente, com ajuda de vizinhos e amigos, mesmo com escolaridade tão baixa. Será que poucos anos de escolaridade poderiam fazer alguma diferença na saúde cerebral, quando comparados a nenhuma escolarização formal?

O objetivo do Mestrado então foi explorar como um nível educacional baixo poderia ser melhor do que o analfabetismo em termos de estrutura cerebral. Utilizamos uma aquisição da RM chamada *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), que permite calcular alguns parâmetros relacionados à direcionalidade da movimentação das moléculas de água no cérebro. Como essa direcionalidade é determinada pela estrutura e organização dos axônios, esses valores provenientes do DTI são considerados como medidas indiretas da integridade da substância branca e das conexões cerebrais. A função cognitiva estudada no Mestrado foi a memória episódica, que é umas das primeiras funções cognitivas a deteriorar na causa mais comum de demência, a doença de Alzheimer (DA). Outro motivo de termos estudado a memória episódica foi que no Estudo Pietà usou-se um instrumento muito útil na avaliação da memória episódica que faz parte da Bateria Cognitiva Breve (BCB). O desempenho nesse teste de memória não sofre influência do nível educacional e, por isso, seria interessante para avaliar a memória episódica em um contexto de baixa escolaridade.

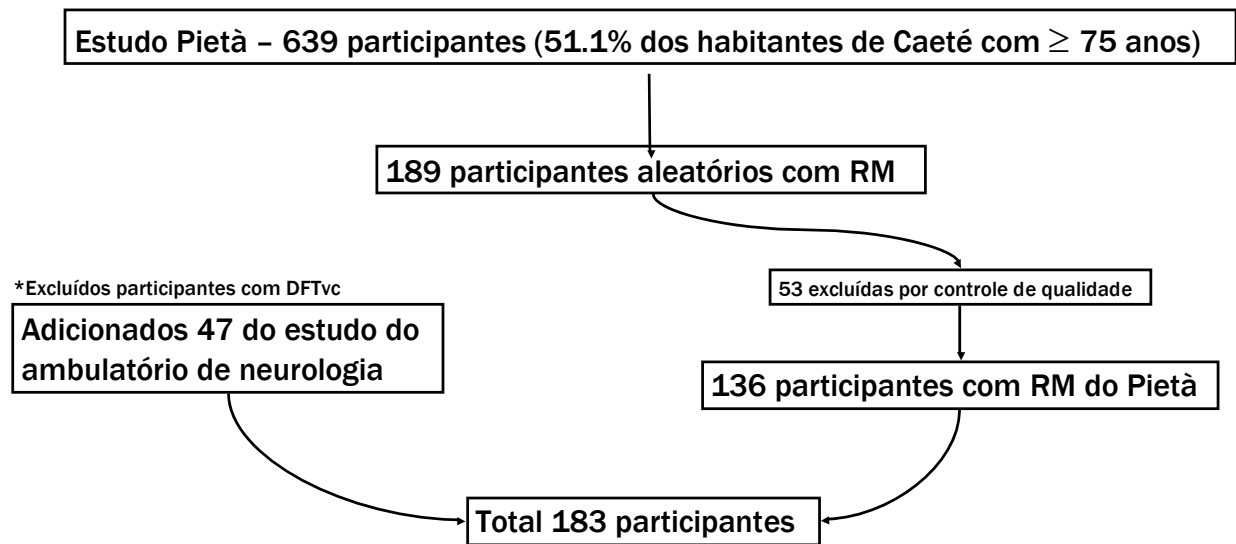
O primeiro objetivo do Mestrado foi identificar se, nesse grupo de idosos de baixa escolaridade, haveria correlação entre o desempenho no teste de memória episódica e a integridade dos fascículos de substância branca que conectam regiões frontais com temporais do cérebro, que seriam importantes no processo de memorização. Foi observada uma correlação significativa entre o desempenho de memória e a integridade dos fascículos do cíngulo esquerdo (que conectam hipocampo com córtex pré-frontal) e do fascículo longitudinal superior direito (que conecta regiões dos lobos temporais, frontais e parietais) (Resende et al., 2017). Posteriormente, comparamos o grupo de idosos analfabetos com os idosos escolarizados, sendo que a mediana de anos de escolaridade nesse último grupo era de 4 anos. Identificamos que o grupo escolarizado tinha maior integridade de substância branca no fascículo longitudinal superior direito (Resende et al., 2018), sugerindo que, potencialmente, mesmo poucos anos de educação podem ser suficientes para se associar a uma maior integridade de conexões cerebrais. Contudo, como esse estudo foi transversal, não foi possível fazer inferências de causalidade.

Nessa fase enfrentamos os desafios de estudar neuroimagem em idosos. Dos 189

participantes com RM, 136 tinham imagens obtidas com boa qualidade (sem artefatos de movimento) e apenas 31 tinham imagens com aquisição de DTI. Por isso, o estudo do Mestrado teve uma amostra pequena, mas que foi suficiente para levantarmos conclusões preliminares sobre o papel da escolaridade, mesmo que baixa, na saúde cerebral.

Seguindo a linha de identificar aspectos relacionados à função e estrutura cerebral no contexto de baixo nível educacional, partimos para o estudo de substância cinzenta, em que a amostra de participantes com essa medida na RM era maior. Alguns fatores nos estimularam a reposicionar nosso foco na neuroimagem estrutural de substância cinzenta. O primeiro foi a oportunidade de incrementar a amostra com participantes de outro estudo, esse desenvolvido no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (ANCC) do Hospital das Clínicas da UFMG em Belo Horizonte, liderado pelo professor Leonardo Cruz de Souza. Esse estudo tinha por objetivo estudar a cognição sócio-emocional em pacientes com DA, na variante comportamental da demência frontotemporal (DFTvc) e em controles saudáveis, analisando aspectos de neuroimagem e de biomarcadores. Esses participantes do ambulatório tinham a avaliação de memória episódica com o mesmo instrumento do Estudo Pietà e fizeram as RM de encéfalo no mesmo local e aparelho que os indivíduos do Pietà, utilizando o mesmo protocolo de aquisição. Então, para otimizar o tamanho da amostra, combinamos os dois estudos para identificar o papel do nível educacional, mesmo que baixo, na relação entre o volume do hipocampo e a memória episódica. Esse fluxograma está representado na Figura 2.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos participantes para o primeiro estudo da tese.



Finalmente, ainda tínhamos a oportunidade de explorar um outro aspecto da relação entre estruturas cerebrais e suas funções cognitivas. Essa amostra do ANCC continha pacientes com DA, DFTvc e controles saudáveis com avaliação de memória episódica e neuroimagem. Era, então, uma chance de estudar as semelhanças e diferenças do papel de duas doenças neurodegenerativas na relação entre memória episódica e seus correlatos neurais.

Desse modo, a tese foi desenhada com o objetivo de identificar como aspectos extrínsecos (nível educacional) e intrínsecos (doenças neurodegenerativas) podem interferir na complexa relação entre regiões cerebrais e suas funções cognitivas. Foi assim que delineamos a presente tese, a partir de dois estudos distintos, otimizando colaborações e combinando *expertises* em Neurologia cognitiva e comportamental e em neuroimagem.

Introdução

A memória episódica

A memória episódica consiste no sistema de armazenamento e acesso consciente a informações sobre fatos e eventos, a partir de uma referência pessoal (autobiográfica), em um contexto espaço-temporal bem definido (Carthery-Goulart & Caramelli, 2012). Por meio da memória episódica, é possível voltar de forma consciente ao passado, pelo menos no campo da lembrança. A memória episódica se refere, portanto, a acontecimentos que ocorreram em um momento e em um local específicos, e depende do mecanismo de conscientemente evocar o que foi aprendido (Tulving, 2002). É necessário que o indivíduo tenha consciência de si mesmo, da temporalidade dos fatos e do seu lugar na linha do tempo, ou seja, que o algo recordado esteja no passado do indivíduo (Tulving, 2002). A memória episódica faz parte do sistema de memória declarativa ou explícita, pois se refere à evocação consciente ou declarada do que foi aprendido (Squire, 2009). Ela diferencia-se da memória não declarativa ou implícita, que se refere às habilidades aprendidas e evocadas de forma inconsciente, sem que tenhamos consciência de que a memória está sendo usada. Como exemplos de memória não declarativa, temos algumas habilidades motoras como andar de bicicleta ou dirigir, ou a pré-ativação (*priming*). Os sistemas de memória explícita e implícita têm substratos neurais diferentes.

A memória episódica pode ser testada de várias formas. Tarefas de reconhecimento, evocação livre, evocação com pistas e monitoramento da fonte podem ser usadas (Rodrigues & Jaeger, 2018). Uma das tarefas mais usadas é a de evocação livre, em que uma lista de itens é apresentada ao participante várias vezes com a instrução de ser aprendida e memorizada. Após um intervalo, essa lista tem que ser evocada livremente, testando os processos de geração e reconhecimento (Rodrigues & Jaeger, 2018).

A memória episódica é fundamental para a vida em sociedade e para o bem-estar das pessoas. Fatores ambientais e intrínsecos do indivíduo podem interferir com a relação entre os substratos neurais responsáveis pelo processamento da memória e pelo desempenho em testes de memória episódica.

Correlatos neurais da memória episódica

Os correlatos neurais da memória episódica começaram a ser delineados a partir da descrição do paciente HM, um indivíduo cujas porções mediais dos lobos temporais foram removidas cirurgicamente para tratamento de epilepsia refratária. Esse paciente desenvolveu uma grave amnésia anterógrada, mas era capaz de aprender de forma inconsciente. Isso permitiu identificar que a memória episódica depende das estruturas do lobo temporal medial (Scoville & Milner, 1957). Posteriormente, estudos com macacos identificaram especificamente que o hipocampo, os córtices entorrinal e perirrinal, e o giro parahipocampal são essenciais para o processamento da memória episódica (Zola-Morgan & Squire, 1993). Além dos lobos temporais mediais, outras estruturas cerebrais também estão envolvidas no processamento da memória episódica. O córtex pré-frontal, por exemplo, está envolvido na tarefa de memória operacional, na qual há armazenamento temporário de informações com o objetivo de aprender, tomar uma decisão ou preparar para ação (Squire, 2009). O córtex pré-frontal direciona a atenção e organiza ações. O córtex pré-frontal permite que a memória seja acessada estrategicamente, e orquestra o uso de regras aprendidas de forma que o conhecimento relevante para objetivos momentâneos possa ser resgatado e colocado em uso, de forma flexível. Na verdade, existe uma hipótese de que há uma assimetria de funções, sendo o córtex pré-frontal do lado esquerdo mais envolvido no registro de novos aspectos da informação evocada e o córtex pré-frontal direito mais envolvido no processo de evocação de memória episódica (Nyberg et al., 1996).

Estudos com RM funcional sugerem que o lobo parietal também tenha um papel na memória episódica, apesar de lesões isoladas nos lobos parietais não causarem déficits mnésticos tão proeminentes quanto as lesões hipocampais (Cabeza et al., 2008). Uma hipótese é a de que o lobo parietal modula o nível de atenção relacionado ao processo de evocação, influenciando o que é relevante lembrar em cada momento específico (Cabeza et al., 2008; Krumm et al., 2017).

Antes da descrição do paciente HM, Papez havia descrito um circuito que identificou como fundamental no processamento das emoções. Esse circuito começa no subiculum, que é parte da formação hipocampal, passa pelo fórnix até os corpos mamilares e, depois, pelo trato mamilotalâmico, conecta com os núcleos anteriores do tálamo. Do tálamo anterior, o circuito continua com o giro do cíngulo e depois se conecta ao córtex entorrinal na formação hipocampal (Papez, 1937). Após a descrição inicial, pesquisas do próprio Papez e de outros cientistas identificaram que o prosencéfalo basal, a amígdala e a área septal e suas conexões também faziam

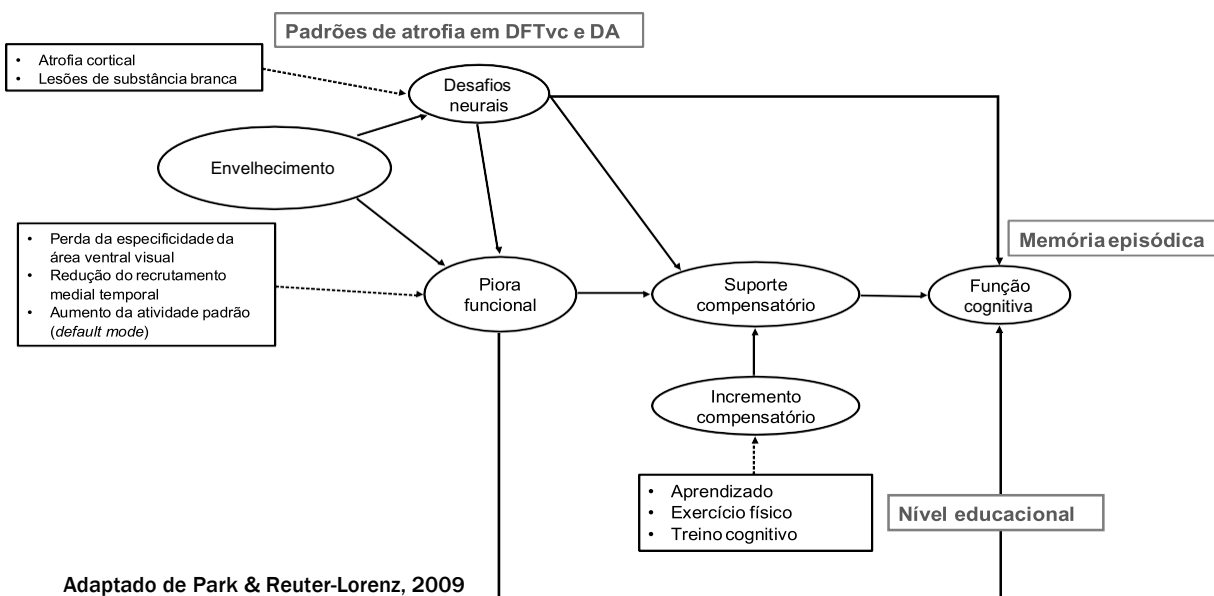
parte de um circuito maior que incluía o de Papez, chamado sistema límbico (Bhattacharyya, 2017). Posteriormente, foi identificado que o circuito de Papez também tinha papel no processamento da memória episódica (Aggleton & Brown, 1999). O fórnix, que conecta os núcleos anteriores do tálamo com o hipocampo, parece estar envolvido no processo de codificação, que é importante para a posterior evocação da memória episódica (Ridley & Baker, 1997). O papel do fórnix na memória parece ter sido corroborado em estudos que usaram estimulação cerebral profunda do fórnix em pacientes com DA e comprometimento da memória episódica, o que induziu recordações de eventos prévios vividos pelo paciente (Deeb et al., 2019; Viana et al., 2017). Além disso, lesões bilaterais dos corpos mamilares e dos núcleos talâmicos médio dorsais causam amnésia anterógrada grave (Zola-Morgan & Squire, 1993), como na síndrome de Korsakoff causada por deficiência de tiamina não tratada adequadamente. Finalmente, na DA acredita-se que um dos mecanismos envolvidos no comprometimento da memória episódica seja a degeneração dos neurônios do prosencéfalo basal, causando um déficit colinérgico nas estruturas corticais que recebem projeções dessa área (Chen & Mobley, 2019). Essa hipótese foi sustentada pela observação de que o uso de anticolinesterásicos, que aumentam a quantidade de acetilcolina disponível no córtex cerebral, é associado a um declínio cognitivo mais lento em pacientes com DA, sendo esse o único tratamento disponível clinicamente para essa doença até o momento, além da memantina (Amanatkar et al., 2017). Além disso, estudos mais recentes têm demonstrado que a integridade do fórnix e de outros feixes de substância branca que conectam estruturas temporais mediais com frontais e parietais se correlaciona com a memória episódica (Bendlin et al., 2010; Sexton et al., 2010). Inclusive, o declínio da integridade dessas estruturas com o tempo prediz pior desfecho cognitivo (Power et al., 2019). Um trabalho realizado com RM estrutural e funcional comparou o papel da integridade estrutural das conexões com a integridade funcional e identificou que a integridade estrutural está mais associada à função da memória episódica e que piora com o envelhecimento (Davis et al., 2019).

A Figura 3, do artigo de Budson & Price (2005) contém uma representação esquemática dos principais correlatos neurais da memória episódica.

Como exemplo de fatores internos, existem as doenças neurodegenerativas. Nas formas típicas de DA, por exemplo, as regiões temporais mediais são acometidas precocemente e um dos primeiros sintomas é o esquecimento (Dubois et al., 2010). Outras condições, como a DFTvc, caracterizada principalmente por transtornos de comportamento, também podem causar déficits de memória. Porém, apesar das primeiras descrições de casos de pacientes com DFTvc mencionarem a presença de déficits de memória episódica, esse fato foi negligenciado na literatura recente (Hornberger & Piguet, 2012), de forma que os critérios diagnósticos mais atuais deste transtorno preveem que o paciente tenha a memória episódica preservada (Rascovsky et al., 2011). Porém, uma revisita da literatura original de DFTvc (Hornberger & Piguet, 2012) e estudos ainda mais recentes (Fernandez-Matarrubia et al., 2017; Frisch et al., 2013; Irish et al., 2014) apontam para a presença de comprometimento da memória episódica em uma parcela significativa dos pacientes com DFTvc, por mecanismos ainda em discussão na literatura.

Park e Reuter-Lorenz (2009) criaram um modelo para estudar a relação entre funções cognitivas e estruturas cerebrais e como aspectos extrínsecos e intrínsecos influenciam na relação entre uma função cerebral e seus correlatos neurais. Segundo esse modelo (Figura 4), na presente tese, a função cognitiva estudada é a memória episódica, o nível educacional seria o suporte compensatório e as doenças neurodegenerativas seriam os desafios neurais.

Figura 4. Modelo de estudo da relação entre funções cognitivas e estruturas cerebrais e a influência de fatores extrínsecos e intrínsecos nesse processo



Objetivos

Objetivo geral

Investigar como aspectos extrínsecos e intrínsecos do indivíduo podem modular a relação entre os correlatos neurais da memória episódica e seu funcionamento. O aspecto extrínseco é o nível educacional e o aspecto intrínseco, a presença de doenças neurodegenerativas que podem afetar regiões cerebrais responsáveis pelo processamento da memória episódica.

Objetivos específicos

1. Investigar o papel moderador do nível educacional na relação entre hipocampo e memória episódica, como um potencial mecanismo para aumentar a resiliência à manifestação clínica de condições neurodegenerativas (Estudo 1).
2. Investigar como duas das mais comuns condições neurodegenerativas, a DA e a DFTvc irão afetar a relação entre a memória episódica e seus correlatos neurais de forma distinta, com padrões diferentes de atrofia cerebral (Estudo 2).

Hipóteses

Estudo 1:

O nível educacional irá exercer um papel moderador na relação entre o volume dos hipocampos e o desempenho em teste de memória episódica, de forma que, quanto maior o nível educacional, mais forte será essa correlação.

Estudo 2:

Pacientes com DFTvc com comprometimento da memória episódica terão padrões de atrofia temporal diferentes de pacientes com DFTvc sem comprometimento de memória, e também diferentes dos padrões de atrofia de pacientes com DA.

Estudo 1 – Anexo I – O papel do fator extrínseco – Nível educacional – na relação entre memória episódica e seus correlatos neurais

Resende, E.P.F., Rosen, H.J., Chiang, K., Staffaroni, A.M., Allen, I., Grinberg, L.T., Carmona, K.C., Guimaraes, H.C., Carvalho, V.A., Barbosa, M.T., de Souza, L.C., Caramelli, P., 2018. Primary School Education May Be Sufficient to Moderate a Memory-Hippocampal Relationship. *Front Aging Neurosci* 10, 381.

Educação e reserva cognitiva

O conceito de reserva cognitiva começou a ser delineado a partir de estudos conduzidos na década de 90 em pessoas com demência devida à DA. Foi observado que, para um mesmo grau de comprometimento cognitivo e de declínio funcional, os pacientes que tinham maior nível educacional possuíam maior quantidade de alterações neuropatológicas. Em outras palavras, pessoas com nível educacional mais alto tinham maior tolerância a lesões patológicas para manifestar os sintomas de demência. Desde o primeiro estudo que revelou esses resultados, conduzido em 1992 por Yaakov Stern e colaboradores (Stern et al., 1992), vários outros se seguiram, confirmando que pessoas com nível educacional maior apresentam maior tolerância à patologia vascular (Farfel et al., 2013; Fernandez-Cabello et al., 2016), à atrofia hipocampal (Murray et al., 2011) e ao acúmulo de patologias amiloide (Wirth et al., 2014) e tau (Hoenig et al., 2017). O papel teoricamente protetor da educação contra o desenvolvimento dos sintomas de demência foi corroborado por estudos epidemiológicos. Inicialmente, estudos transversais mostraram associações entre menor nível educacional e maior prevalência de demência (Nitrini et al., 2009), bem como com perfil de comprometimento cognitivo mais global em pacientes com demência devida à DA em comparação a um perfil cognitivo heterogêneo em pacientes com escolaridade mais alta (Caramelli et al., 1997). Estudos longitudinais mostraram que pessoas com nível educacional mais alto possuíam menor risco de desenvolver demência (Kaup et al., 2014; Krell-Roesch et al., 2017; Mortimer et al., 2003; Norton et al., 2014; Stern et al., 1994; Valenzuela & Sachdev, 2006). Além disso, um outro estudo longitudinal mostrou que o início dos sintomas de demência foi adiado em oito anos em pessoas com maior nível educacional (Vemuri et al., 2014).

Os mecanismos pelos quais ocorre maior tolerância à neuropatologia em pacientes com nível educacional mais alto também vêm sendo explorados na literatura. Uma hipótese que foi estudada por meio de ressonância magnética funcional seria a de que pessoas com maior nível educacional desenvolveriam padrões diferentes de ativação cerebral durante atividades cognitivas, e esses padrões seriam mais eficientes (Bartrés-Faz et al., 2009; Bosch et al., 2010; Scarmeas et al., 2003; Solé-Padullés et al., 2009; Springer et al., 2005). São mais eficientes por gastarem menos energia para realizar a mesma tarefa, e são também mais flexíveis, ou seja, a perda de uma via de ativação por eventuais lesões degenerativas não acarretaria prejuízo, já que a pessoa teria outras

vias que foram desenvolvidas ao longo da vida com estímulos cognitivos, provenientes do nível educacional e de outros promotores, como complexidade da profissão e atividades de lazer.

Apesar de muitas pesquisas na área, os exatos mecanismos da reserva cognitiva ainda não foram plenamente identificados. Recentemente, pesquisadores se reuniram para definir o conceito de reserva cognitiva e como deveriam ser geradas hipóteses para desvendar os mecanismos e eventualmente desenvolver intervenções para melhorar a reserva cognitiva e atrasar ou prevenir o desenvolvimento dos sintomas de demência. De acordo com o último consenso, foram propostas três definições para possíveis mecanismos de reserva cognitiva (Stern et al., 2018):

- Reserva cognitiva, que se refere a mecanismos cognitivos diferenciados desenvolvidos ao longo da vida que são mais resilientes às alterações cerebrais devidas à idade ou a doenças neurodegenerativas. Os principais *proxies* são o nível educacional, quociente de inteligência, complexidade ocupacional, atividades de lazer e atividade física.
- Reserva cerebral, que se refere a variações nas características estruturais cerebrais que permitem que algumas pessoas tenham melhor tolerância às patologias cerebrais. Os principais *proxies* são volumes de substância cinzenta cerebral, espessura cortical, medidas de integridade sináptica e propriedades microestruturais de substância branca.
- Manutenção cerebral, que se refere ao declínio mais lento que o esperado para a idade ou para determinada doença. O principal *proxy* é a relativa preservação da morfologia cerebral medida longitudinalmente.

O papel de fatores ambientais, principalmente socioeconômicos, na relação entre estruturas cerebrais vem sendo explorado em vários estudos. Um estudo mostrou que idosos cujo nível socioeconômico na infância era baixo tinham hipocampos com volumes menores que idosos cujo nível socioeconômico na infância era alto (Staff et al., 2012). Além disso, nessa mesma coorte, foi demonstrado que idosos cujos pais tinham profissão de menor complexidade, como profissões manuais, tinham maior quantidade de lesões na substância branca cerebral do que idosos cujos pais tinham profissões com demandas cognitivas mais complexas (Murray et al., 2014). Esses estudos sugerem que disparidades socioeconômicas vividas na infância podem ter efeito na vida adulta, tanto do ponto de vista de volume hipocampal como de quantidade de lesões de substância branca cerebral, ambos marcadores de pior desfecho cognitivo.

O papel da disparidade socioeconômica na saúde cerebral foi explorado em artigo publicado (Anexo II) em que foram compilados dados da literatura sobre como as disparidades sociais e econômicas podem impactar na saúde cerebral (Resende et al., 2019). Nesse artigo, foi abordado também como toda a sociedade, não só os profissionais de saúde, deve ser envolvida no desenvolvimento de estratégias para minimizar o impacto dessas disparidades na saúde cerebral.

Desse modo, intervenções preventivas estão se tornando relevantes como estratégias úteis para conter as crescentes taxas de demência, dadas as constantes falhas nos estudos com medicamentos modificadores de doenças visando a demência devida à DA. As intervenções preventivas devem ter como alvo mecanismos específicos e priorizar a modificação de fatores de risco conhecidos, como baixa escolaridade, que representam 19% do risco atribuível à população bruta da DA (Norton et al., 2014).

Para desenvolver estratégias que utilizem a educação como uma ferramenta preventiva, precisamos entender melhor os mecanismos de proteção da educação. O nível educacional é um dos principais componentes da reserva cognitiva (Stern, 2016). Alguns mecanismos subjacentes propostos são o desenvolvimento de melhores habilidades cognitivas (Nitrini et al., 2005; Opdebeeck et al., 2016; Stern, 2016) e um comprometimento cognitivo menor do que o esperado devido a lesões cerebrovasculares (Farfel et al., 2013; Vaque-Alcazar et al., 2016), atrofia hipocampal (Murray et al., 2011) e patologia amiloide (Roe et al., 2008; Wirth et al., 2014) em indivíduos com nível educacional maior. Outros mecanismos estão relacionados à construção da reserva cerebral, apoiados por estudos que mostram que, quanto maior a escolaridade, maiores os volumes cerebrais, maior conectividade entre as regiões do cérebro, menor taxa de atrofia do hipocampo (Arenaza-Urquijo et al., 2013; Persson et al., 2016) e mais eficiente a ativação do cérebro durante testes de memória (Bartrés-Faz et al., 2009; Springer et al., 2005).

No entanto, a maioria dos estudos que investigam os mecanismos da educação como componente da reserva cognitiva foi realizada em países de alta renda. Porém, mais de 60% das pessoas com demência vivem em países de baixa e média renda, onde 22 a 88% dos idosos são analfabetos (UNESCO, 2016). Portanto, desvendar mecanismos de reserva cognitiva em indivíduos com baixa escolaridade pode informar sobre a contribuição de poucos anos de educação na construção da reserva cognitiva.

Considerando que os hipocampos são estruturas-chave para o processamento da memória episódica (Sarazin et al., 2010; Tulving, 2002) e que a disfunção hipocampal é uma característica

central da DA (Dubois et al., 2010), procuramos identificar se os anos de educação formal seriam moderadores da relação entre os volumes hipocâmpais e desempenho da memória episódica em uma amostra de idosos com ampla variação do nível educacional, do analfabetismo ao ensino médio. Nossa hipótese foi de que um aumento no número de anos de escolaridade levaria a uma associação mais forte entre os volumes do hipocampo e a pontuação em teste de memória episódica, sugerindo um potencial mecanismo de reserva cognitiva no contexto de baixa escolaridade.

Métodos

Participantes

Os participantes foram selecionados a partir de duas bases de dados clínicos e de neuroimagem, conforme adiantado na Apresentação da tese.

O primeiro é o Estudo Pietà, de base populacional e conduzido na cidade de Caeté (MG), cujo objetivo foi avaliar a população idosa (idade de 75 anos ou mais) residente no município e investigar aspectos relacionados ao envelhecimento cerebral (Caramelli et al., 2011). Cento e oitenta e nove indivíduos desse estudo foram submetidos à RM de encéfalo em aparelho de 3 Tesla com protocolo padronizado, dos quais 136 tinham imagens de boa qualidade. Os participantes também realizaram avaliação cognitiva dentro de nove meses da realização da RM. Esses participantes foram avaliados por um grupo de neurologistas, geriatras e um psiquiatra, e o diagnóstico cognitivo foi realizado com base em consenso. Eles foram classificados em (i) cognitivamente saudáveis quando eram independentes para as atividades da vida diária e instrumental, avaliada pelo questionário de atividades funcionais de Pfeffer (Pfeffer et al., 1982), e tinham um desempenho esperado para a idade e escolaridade nos testes cognitivos; (ii) comprometimento cognitivo não demência (CCND), quando eram independentes, mas tinham desempenho abaixo do esperado nos testes cognitivos e (iii) demência, quando tinham comprometimento da funcionalidade devido ao comprometimento cognitivo.

O segundo é o projeto intitulado “Cognição Sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores”, conduzido no ANCC, ambulatório terciário de Neurologia em Belo Horizonte, que dispõe de um banco de neuroimagem de 61 participantes, sendo 21 indivíduos com demência leve devido à DA, 19 com DFTvc e 21 controles saudáveis emparelhados para

idade, escolaridade e sexo, e que foram submetidos à RM de encéfalo no mesmo aparelho de 3 Tesla e com o mesmo protocolo do Estudo Pietà.

Os pacientes com demência devida à DA foram diagnosticados com base nos critérios do *National Institute on Aging* e da *Alzheimer's Association* de 2011 (McKhann et al., 2011). Os pacientes com DFTvc foram selecionados de acordo com os critérios diagnósticos de 2011 (Rascovsky et al., 2011). Os controles não tinham nenhuma queixa cognitiva, tinham desempenho cognitivo esperado para idade e escolaridade nos testes de memória e não tinham história de doença neurológica ou psiquiátrica grave (esquizofrenia, transtorno depressivo maior ou transtorno afetivo bipolar). Para fins do estudo do papel moderador do nível educacional na relação entre volume do hipocampo e memória episódica, excluímos os participantes com DFTvc.

Aspectos éticos

Os dois projetos de pesquisa foram aprovados pelo comitê de ética da UFMG: Estudo Pietà (Ref. ETIC 126/07); Projeto “Cognição Sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores” (Processo 402853/2012-1 - Decisão do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: 17850513.2.0000.5149). Todos os participantes ou seus responsáveis legais assinaram os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Avaliação cognitiva

Memória episódica

A memória episódica foi medida por meio do teste de memória de figuras que compõe a Bateria Cognitiva Breve (BCB) (Nitrini et al., 2004). Esse teste é um instrumento que avalia principalmente aspectos de memória episódica verbal e visual. Primeiro foi realizado o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), um teste de avaliação cognitiva global (Brucki et al., 2003; Folstein et al., 1975). Depois foi administrado teste de memória de figuras, que se inicia com a apresentação de uma folha com 10 desenhos simples (sapato, casa, pente, chave, avião, balde, tartaruga, livro, colher e árvore) que devem ser identificados e nomeados. Os desenhos são imediatamente retirados e solicita-se ao indivíduo que os evoque, na fase de memória incidental, em que se avalia principalmente a memória operacional. A folha é mostrada mais duas vezes com

30 segundos de memorização, sendo os desenhos evocados duas vezes, a primeira sendo a memória imediata e a segunda, o aprendido. Após um período de interferência em que são aplicados os testes de fluência categórica de animais (número de animais em um minuto) e o desenho do relógio, os desenhos são evocados livremente na fase de evocação tardia, que seria uma avaliação da memória episódica.

Ainda como parte do teste, mostra-se outra folha com os desenhos originais misturados a outros 10 desenhos e solicita-se que o participante reconheça os desenhos vistos previamente, na fase de reconhecimento. Esse teste tem alta acurácia para identificar indivíduos com comprometimento da memória episódica com demência devida à DA, mesmo em fases iniciais, e não sofre influência da escolaridade (Nitrini et al., 2004).

Estatística

O padrão de distribuição normal das variáveis contínuas foi avaliado pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos referentes à idade, escolaridade, duração de doença e desempenho nos testes cognitivos foram feitas com o teste de Kruskal-Wallis. A comparação referente ao sexo foi feita com o teste de Fisher para variáveis categóricas. Para as análises de correlação entre os volumes dos hipocampos e pontuação na evocação tardia foram usados dois modelos de regressão linear: univariado, ajustando para volume intracraniano total e multivariado, ajustando para idade, anos de educação, sexo, diagnóstico cognitivo, MEEM, fase de aprendizado da BCB (soma da memória incidental, imediata e aprendido), soma dos volumes das outras regiões cerebrais importantes para memória descritas acima e o volume de lesões de substância branca. O efeito moderador dos anos de educação na relação entre o hipocampo e a memória foi calculado usando o termo de interação (escolaridade x volume de cada hipocampo) como preditores independentes nos modelos de regressão linear. Os cálculos foram feitos no programa estatístico R Versão 1.1.414 – ©2009-2018 (*R Core Team*, 2013). O valor de p considerado significativo foi $<0,05$.

Neuroimagem

Todos os participantes foram submetidos à RM de encéfalo 3 Tesla no aparelho Philips Achieva com o mesmo protocolo de aquisição.

Imagens 3D-T1 foram adquiridas no plano sagital, com sequências *spin-echo* e *echoplanar* (TR/TE= 16/4ms, matriz= 240x240, espessura da fatia= 1.0mm, 1.0mm de intervalo entre fatias) e ângulo de giro de 8°.

Imagens na sequência *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) foram adquiridas no plano axial com um tiro único com sequências *spin-echo echoplanar* (TR/TE= 10000/140ms, tempo de inversão: 2800ms, Comprimento *echo*= 27mm, Campo de visão= 240mm, matriz= 352x212 (reconstruída 512x512), espessura da fatia= 5.0 mm, 6.0 mm de intervalo entre as fatias). As imagens foram inicialmente convertidas para o formato NIFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) (2013) que permite a análise estatística dos *voxels*. Depois, foram excluídos os *voxels* não pertencentes ao cérebro e feita a segmentação em substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano (LCR). Todas as imagens foram concatenadas e alinhadas para construir um molde único e depois normalizadas no molde MNI (*Montreal Neurological Institute*), que é uma média de 152 cérebros saudáveis de pessoas de várias idades. O objetivo desse processo é alinhar os *voxels* das imagens de todos os participantes em um mesmo plano anatômico para comparação. Finalmente, as imagens foram suavizadas com centro Gaussiano de 3 mm para corrigir potenciais distorções causadas pelos alinhamentos. Finalmente, as imagens suavizadas foram usadas para gerar as estatísticas baseadas em *voxels*.

Esse pré-processamento foi realizado no programa SPM-12 (Ashburner & Friston, 2000). Após o pré-processamento, os volumes de substância cinzenta de diversas regiões cerebrais foram calculados automaticamente usando uma ferramenta acoplada ao programa estatístico chamado *Neuromorphometric atlas* (Desikan et al., 2006). Para o estudo, foram utilizados os volumes dos hipocampus e de outras regiões cerebrais importantes para a memorização e também afetadas pela DA: giros parietal inferior, supramarginal, precuneus, cíngulo posterior, giros temporais médio e inferior, córtex entorrinal, giros parahipocampal, fusiforme e frontal médio. O volume de lesões de substância branca foi obtido das imagens FLAIR de forma automatizada por meio da ferramenta chamada *Lesion Segmentation Tool* versão 1.2.2 (Birdsill et al., 2014; Schmidt et al., 2012) do SPM8.

Resultados

Do total de 183 participantes, 40,1% (n = 75) eram do sexo masculino, a mediana de idade foi de 78 [76, 82] anos e a mediana de escolaridade foi de 4 [2, 10] anos. Os anos de escolaridade

variaram de 0 a 20 anos. Ao todo, 112 participantes eram cognitivamente saudáveis, 26 tinham CCND e 45 tinham demência. Os volumes do hipocampo seguiram um *continuum* entre os três grupos cognitivos: participantes cognitivamente saudáveis tinham hipocampos maiores (hipocampo esquerdo = $1,5 \pm 0,1 \text{ cm}^3$, hipocampo direito = $1,6 \pm 0,1 \text{ cm}^3$), seguidos pelos participantes com CCND (hipocampo esquerdo = $1,4 \pm 0,1 \text{ cm}^3$, hipocampo direito = $1,5 \pm 0,1 \text{ cm}^3$) seguido pelos participantes com demência, que tiveram os menores hipocampos (hipocampo esquerdo = $1,3 \pm 0,1 \text{ cm}^3$, hipocampo direito = $1,4 \pm 0,1 \text{ cm}^3$) (Tabela 1).

Tabela 1. Dados demográficos, características clínicas e volumes do hipocampo por diagnóstico cognitivo

Total n = 183	Cognitivamente saudável (n= 112)	CCND (n=26)	Demência (n=45)	p valor
Sexo - homem (%)	43 (38,4)	10 (38,5)	22 (48,9)	0,463
Idade (anos) ^{†§}	78,0 [76,0; 81,2]	80,0 [78,2; 83,7]	77,0 [72,0; 82,0]	0,004
Educação (anos) ^{†‡§}	4,0 [3,0; 8,2]	2,0 [0,0; 4,0]	8,0 [3,0; 14,0]	<0,001
MEEM ^{†‡}	26,5 [24,0; 28,0]	21,0 [17,0; 24,5]	24,0 [20,0; 26,0]	<0,001
BCB aprendizado ^{†‡§}	23,0 [20,0; 25,0]	17,5 [15,0; 21,5]	17,0 [15,0; 20,0]	<0,001
BCB evocação tardia ^{†‡§}	8,0 [7,0; 9,0]	6,0 [5,0; 7,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,001
Hipocampo direito ^{†‡}	1,6 (0,1)	1,5 (0,2)	1,4 (0,2)	<0,001
Hipocampo esquerdo ^{†‡}	1,5 (0,1)	1,4 (0,2)	1,3 (0,1)	<0,001
Volume de lesões de substância branca	5029,9 [1297,1; 11885,8]	6165,3 [2447,7; 20117,6]	1671,8 [277,9; 5489,1]	<0,001

A idade, a escolaridade, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), a aprendizagem da Bateria Cognitiva Breve (BCB) e as pontuações de recordação tardia são representadas em mediana [Intervalos interquartis] e as diferenças entre os grupos foram calculadas usando Kruskal-Wallis. Os volumes dos hipocampos esquerdo e direito são representados em média (desvio padrão) e as diferenças entre os grupos foram calculadas usando ANOVA unidirecional. Os volumes dos hipocampos são corrigidos para o volume intracraniano total e são mostrados em cm^3 .

CCND: Comprometimento cognitivo não-demência.

† Cognitivamente saudável comparado com CCND

‡ Cognitivamente saudável em comparação com demência

§ CCND comparado com demência

Houve uma associação positiva e significativa entre volumes dos hipocampos e a pontuação no teste de memória episódica. O hipocampo esquerdo predisse 27,3% da variação na pontuação ($\beta = 5,5$, $p < 0,001$, IC = 61,6; 893,1) e o hipocampo direito predisse 18,5% ($\beta = 4,1$, $p < 0,001$, IC = 17,3; 239,0). Nos modelos ajustados, nos quais 72,9% da variação da pontuação no teste de memória episódica foi explicada pelo modelo que incluía o hipocampo esquerdo e 72,5% foram explicados pelo modelo que incluía o hipocampo direito, os volumes dos hipocampos isoladamente não eram mais preditores significativos ($\beta = 1,0$, $p = 0,111$, IC = 0,8; 9,6 para o esquerdo e $\beta = -0,1$, $p < 0,827$, IC = 0,3; 2,7 para o direito) (Tabela 2).

Tabela 2. Modelos de regressão multivariada mostrando a associação entre os volumes hipocampais e a pontuação nos testes de memória episódica

Modelos de regressão multivariada							
	Coefficiente beta	Intervalo Confiança	p valor		Coefficiente beta	Intervalo Confiança	p valor
Hipocampo esquerdo	1,0	0,8;9,6	0,111	Hipocampo direito	-0,1	0,3;2,7	0,827
Educação	-0,0	0,9;1,0	0,367	Educação	-0,0	0,9;1,0	0,213
Idade	-0,0	0,9;1,0	0,547	Idade	-0,0	0,9;1,0	0,360
Sexo (Homens)	-0,1	0,6;1,6	0,836	Sexo (Homens)	-0,1	0,5;1,5	0,694
Diagnóstico (Cognitivamente saudáveis)	-0,1	0,5;1,8	0,790	Diagnóstico (Cognitivamente saudáveis)	0,1	0,5;2,0	0,904
Diagnóstico (Demência)	-1,3	0,1;0,5	<0,001	Diagnóstico (Demência)	-1,4	0,1;0,5	<0,001
BCB aprendido	0,3	1,3;1,4	<0,001	BCB aprendido	0,3	1,3;1,4	<0,001
MEEM	0,1	1,0;1,2	0,036	MEEM	0,1	1,0;1,2	0,038
Volume intracraniano total	0,0	0,9;1,0	0,435	Volume intracraniano total	0,0	0,9;1,0	0,233
Volume de lesões de substância branca	-0,0	0,9;1,0	0,972	Volume de lesões de substância branca	-0,0	0,9;1,0	0,920
Soma de outras regiões corticais	-0,0	0,9; 1,0	0,295	Soma de outras regiões corticais	-0,0	0,9;1,0	0,765

MEEM: Mini Exame do Estado Mental, BCB: Bateria Cognitiva Breve

Nos modelos que incluíram os termos de interação, o termo que incluía o hipocampo esquerdo foi um preditor significativo da variação dos escores de memória episódica ($\beta = 0,2$, $p = 0,043$, IC = 1,0, 1,4), mas o termo que incluiu o hipocampo direito não foi significativo ($\beta = 0,1$, $p = 0,218$, IC = 0,9, 1,2) (Tabela 3).

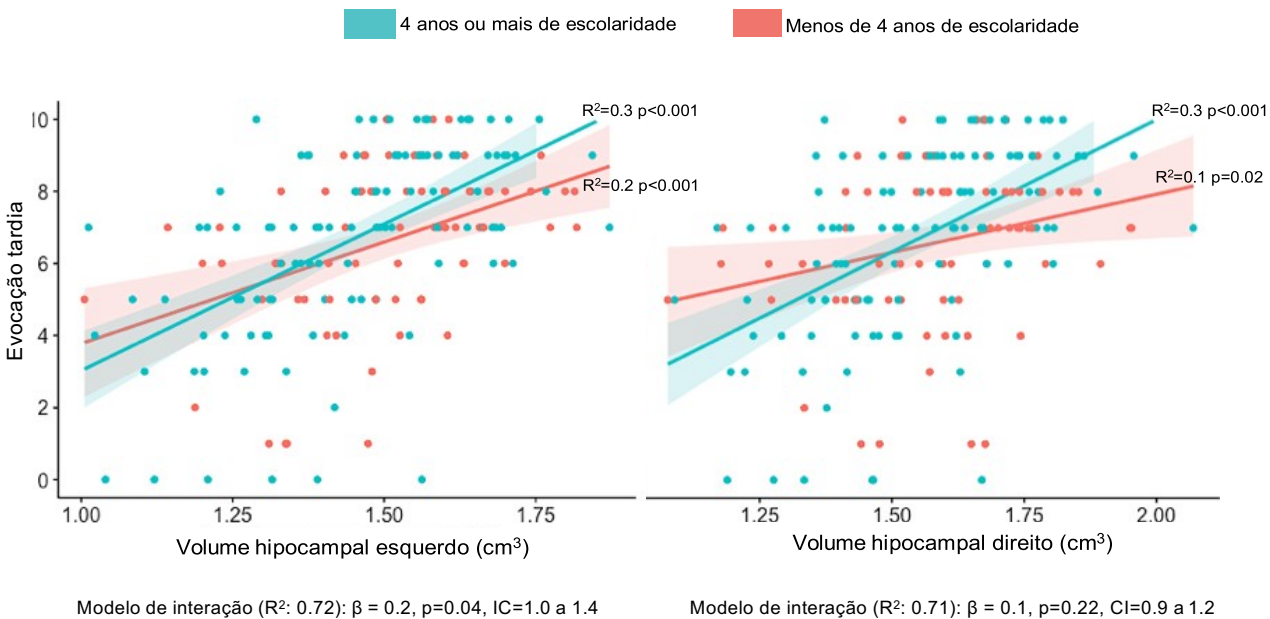
Tabela 3. Modelo com o termo de interação (volume do hipocampo x anos de escolaridade)

Modelos de regressão multivariada							
	Coefficiente beta	Intervalo Confiança	p valor		Coefficiente beta	Intervalo Confiança	p valor
Hipocampo esquerdo	0,1	0,2;4,9	0,920	Hipocampo direito	-0,1	0,1;2,1	0,405
Interação: Hipocampo esquerdo x educação	0,2	1,0;1,4	0,043	Interação: Hipocampo direito x educação	0,1	0,9;1,3	0,218
Educação	-0,0	0,5;0,9	0,031	Educação	-0,0	0,5;1,1	0,152
Idade	-0,0	0,9;1,0	0,634	Idade	-0,0	0,9;1,0	0,381
Sexo (Homens)	-0,1	0,6;1,6	0,850	Sexo (Homens)	-0,1	0,5;1,5	0,717
Diagnóstico (Cognitivamente saudáveis)	-0,0	0,5;1,9	0,962	Diagnóstico (Cognitivamente saudáveis)	0,1	0,5;2,2	0,780
Diagnóstico (Demência)	-1,1	0,2;0,7	0,005	Diagnóstico (Demência)	-1,3	0,1;0,6	0,001
BCB aprendido	0,3	1,3;1,4	<0,001	BCB aprendido	0,3	1,3;1,4	<0,001
MEEM	0,1	1,0;1,2	0,020	MEEM	0,1	1,0;1,2	0,037
Volume intracraniano total	0,0	0,9;1,0	0,359	Volume intracraniano total	0,0	0,9;1,0	0,209
Volume de lesões de substância branca	-0,0	0,9;1,0	0,872	Volume de lesões de substância branca	-0,0	0,9;1,0	0,795
Soma de outras regiões corticais	-0,0	0,9, 1,0	0,200	Soma de outras regiões corticais	-0,0	0,9;1,0	0,613

MEEM: Mini Exame do Estado Mental, BCB: Bateria Cognitiva Breve

Para melhor visualizar o efeito moderador, fizemos um gráfico em que os volumes dos hipocampos foram plotados no eixo X a pontuação da memória episódica no eixo Y, acrescentando uma linha com a correlação entre essas duas variáveis nos participantes que tinham menos de quatro anos de escolaridade e outra linha para os participantes com quatro anos ou mais de escolaridade (Figura 5). As linhas de correlação foram calculadas pelo teste de correlação de Spearman.

Figura 5. Visualização da interação entre anos de escolaridade e volumes do hipocampo na memória episódica



Toda a amostra foi dividida entre aqueles com menos de quatro (linha vermelha) e aqueles com quatro ou mais (linha verde) anos de escolaridade para melhor visualizar o efeito moderador da educação na relação memória-hipocampo. As linhas ajustadas foram calculadas pelo teste de correlação de Spearman. Nos modelos de regressão múltipla controlados para idade, escolaridade, sexo, diagnóstico cognitivo, Mini-Exame do Estado Mental, fase de aprendizado do teste de memória, soma de outras regiões do cérebro importantes para o processamento da memória e o volume de lesões de substância branca, o termo interação foi significativo para o hipocampo esquerdo, mas não para o hipocampo direito.

Discussão

Em uma amostra de idosos com mediana de 4 anos de educação formal, equivalente à educação primária, identificamos que, quanto mais tempo os participantes permaneceram na escola, mais forte foi a associação entre o volume do hipocampo esquerdo e os escores de memória episódica, sugerindo um potencial mecanismo de reserva cognitiva nesse contexto. Diante dessa correlação positiva, especulamos que o mecanismo subjacente à reserva, neste caso, esteja relacionado à plasticidade cerebral, denotando um aumento no envolvimento do hipocampo no processamento da memória em indivíduos com escolaridade maior. Os estímulos intelectuais adquiridos na escola podem ter permitido o desenvolvimento de sinapses e conexões, levando a maior eficiência do hipocampo. Essa teoria é apoiada pelo fato de que indivíduos com escolaridade maior fazem melhor uso de estratégias mnemônicas (Saczynski et al., 2007), que parecem depender do funcionamento adequado do hipocampo (Maguire et al., 2003) e sustentar um processamento de memória mais eficiente (Bottiroli et al., 2008). Embora essas explicações sejam

tentadoras, elas carregam uma associação de causa-efeito que nosso estudo transversal não pode responder. Uma relação bidirecional, como proposto em um estudo anterior (Wenger & Lövdén, 2016), também poderia estar relacionada ao nosso achado: em uma direção, a eficiência do hipocampo prediz a capacidade de aprendizagem e leva a mais conquistas na vida intelectual e, na outra, o estímulo cognitivo resulta em um funcionamento mais eficiente do hipocampo.

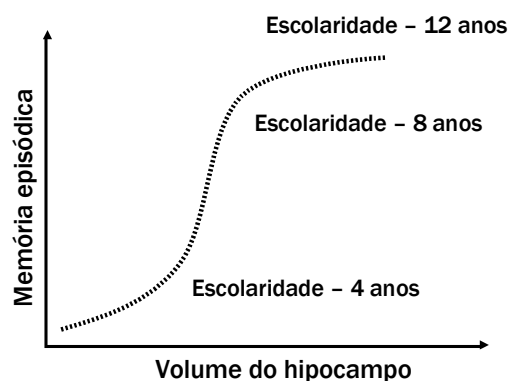
Em nosso estudo, descobrimos que o efeito moderador da educação na relação memória-hipocampo é significativo apenas no hemisfério esquerdo. Uma possível explicação é que os estímulos intelectuais adquiridos na escola estão fortemente relacionados à escrita e à leitura, habilidades cognitivas mais lateralizadas à esquerda (Dehaene et al., 2015; Dehaene et al., 2010). Mesmo a aritmética mental, uma atividade extensivamente treinada na escola e classicamente relacionada ao hipocampo direito (Supekar et al., 2013), também foi associada ao aumento da conectividade do hipocampo esquerdo (Klein et al., 2018). Portanto, parece que o hipocampo esquerdo pode ser mais estimulado em atividades relacionadas à educação formal. No entanto, essa conclusão será possível apenas em um estudo em que as atividades escolares sejam melhor controladas e homogêneas. Por exemplo, o treinamento em uma língua estrangeira, que supostamente estaria associado a alterações do cérebro esquerdo, foi associado a um aumento no volume do hipocampo direito em um estudo (Bellander et al., 2016) e um aumento nos dois hipocampos em outro (Martensson et al., 2012), refletindo a complexidade da lateralização na aprendizagem de habilidades de linguagem.

Nosso achado também pode ser interpretado como contra-intuitivo, porque se um indivíduo depende mais do hipocampo para processar a memória, uma vez que o hipocampo é afetado por uma doença neurodegenerativa, não resta muito como reserva. De fato, ao contrário de nossos achados, um estudo anterior mostrou que, quanto maior a inteligência basal medida aos 20 anos, mais fraca é a associação entre os volumes hipocampais e escores de memória episódica em adultos (Vuoksima et al., 2013), sugerindo que indivíduos com mais reserva cognitiva dependem menos do hipocampo, o que pode ser uma vantagem, considerando que essa região é uma das primeiras a ser afetada na DA. No entanto, enquanto em nosso estudo a baixa escolaridade foi considerada inferior a 4 anos, o estudo mencionado acima considerou a baixa escolaridade como sendo inferior a 12 anos.

Propomos que diferentes mecanismos possam explicar a relação entre o volume do hipocampo e o processamento da memória em diferentes níveis de escolaridade (Figura 6). Em

níveis muito baixos (por exemplo, menos de quatro anos), o envolvimento do hipocampo na memória é independente da educação formal e pode estar mais relacionado às habilidades herdadas (Van Petten, 2004). Em níveis intermediários (por exemplo, de quatro a oito anos), a educação e outros estímulos cognitivos podem desempenhar um papel significativo no fortalecimento da relação memória-hipocampo, hipótese que é apoiada por estudos que associam o treinamento cognitivo ao aumento do volume do hipocampo (Draganski et al., 2006; Taubert et al., 2012). Após o ensino médio (mais que 12 anos de escolaridade), pode haver menor relação entre melhoria adicional nas habilidades de memória e eficiência do hipocampo. Nesse ponto, outras regiões do cérebro podem se tornar mais importantes para incrementar o processamento da memória (Wenger & Lövdén, 2016) ou pode haver um limiar de conhecimento (por exemplo, estratégias mnemônicas) que melhora a eficiência do hipocampo e pouco se acrescenta à relação com a educação continuada, de forma que melhorias significativas não podem ser observadas. De fato, um estudo anterior mostrou que a relação entre desempenho cognitivo e estrutura cerebral foi mais influenciada pela educação no grupo com menor escolaridade (média de 7 anos de educação) do que no grupo com escolaridade maior (média de 13 anos) (Mungas et al., 2009). Devido a limitações no tamanho da amostra, não foi possível testar essa hipótese, mas um estudo publicado recentemente conduzido em uma população americana que estratificou a amostra em baixa escolaridade (<6 anos), média (6-11) e alta (>12), identificou que os preditores de reserva cognitiva foram significativos apenas no grupo de alta escolaridade, sugerindo que na baixa escolaridade pode realmente ocorrer uma influência maior de fatores genéticos e inatos (Bertola et al., 2019b).

Figura 6. Representação esquemática da hipótese do diferente papel da educação na relação hipocampo-memória em diversos níveis educacionais



Uma limitação do nosso estudo pode ter sido o fato de termos incluído participantes com demência e participantes com uma alta carga de lesões de substância branca que poderiam atuar como fatores de confusão. No entanto, como controlamos para o diagnóstico cognitivo e para o volume de lesões de substância branca no modelo de regressão, nossos achados podem ser considerados relativamente independentes desses efeitos. Outra limitação é que não consideramos outros possíveis contribuintes da reserva cognitiva, como a complexidade da atividade profissional e o envolvimento intelectual em atividades de lazer. No entanto, como nossos modelos finais explicaram mais de 70% da variação na pontuação na memória episódica, é improvável que a adição desses outros componentes da reserva cognitiva fosse alterar significativamente nossos resultados. Infelizmente, uma limitação importante do nosso estudo foi o fato de não termos informações sobre o Quociente de Inteligência (QI) e o status socioeconômico de todos os participantes. As pessoas com níveis educacionais mais baixos provavelmente tinham QI mais baixo e vinham de um nível socioeconômico mais baixo, o que está associado a pior nível nutricional e falta de acesso a cuidados de saúde adequados, o que também pode influenciar a saúde cerebral. De fato, é difícil separar o papel de cada componente da reserva cognitiva na formação da relação entre uma estrutura cerebral e sua função. Embora cada aspecto possa desempenhar um papel independente e aditivo, acreditamos que os anos de educação são um *proxy* razoável que refletem as consequências gerais de um cérebro que não foi adequadamente estimulado durante a infância.

Nossos achados revelam um potencial mecanismo de reserva cognitiva no contexto da baixa escolaridade. Considerando que os hipocampus preservam sua plasticidade mesmo em idades adultas (Walhovd et al., 2016), o desenvolvimento de estratégias preventivas focadas em melhorar o nível educacional em alguns anos poderia evitar o comprometimento da memória episódica associado à DA em alguns casos, o que é particularmente importante para populações carentes que têm um baixo nível educacional e estão enfrentando taxas crescentes de demência (Ferri & Jacob, 2017).

Estudo 2 – Papel do fator intrínseco – Doenças neurodegenerativas na relação entre memória episódica e seus correlatos neurais

Introdução

Demência

Demência, ou transtorno neurocognitivo maior, é uma síndrome clínica caracterizada pelo comprometimento de uma ou mais funções cognitivas (APA, 2013) de intensidade suficiente para interferir com as atividades da vida diária da pessoa. Representa um declínio em relação ao estado cognitivo e funcional prévio e usualmente tem caráter progressivo. Existem várias causas de demência, dentre elas as neurodegenerativas.

Doença de Alzheimer

A DA é a principal causa de demência de etiologia neurodegenerativa no mundo. No Brasil, estudos epidemiológicos também apontam a DA como a principal causa de demência (Herrera Jr et al., 2002; Nitrini et al., 2009).

A DA foi descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer. Em uma paciente que iniciou aos 51 anos com dificuldades progressivas de memória episódica, distúrbios do sono e confusão mental, Alzheimer identificou no exame histopatológico *post-mortem* do cérebro da paciente a presença de formações arredondadas argirofílicas no espaço extracelular, que ele chamou de placas senis, e novelos intraneuronais, que ele chamou de emaranhados neurofibrilares (Hippius & Neundörfer, 2003). Em 1910, Emil Kraepelin cunhou o termo “doença de Alzheimer” em seu Tratado de Psiquiatria, para ser utilizado em casos de demência pré-senil em contraposição aos casos de demência senil já conhecidos.

Por muitos anos após a descrição inicial de Alois Alzheimer, a DA, caracterizada pelas placas senis e emaranhados neurofibrilares, ficou conhecida como demência pré-senil. Porém, vários estudos neuropatológicos em populações idosas identificaram que essas alterações patológicas descritas por Alois Alzheimer também estavam presentes em pacientes idosos com síndromes demenciais. Dessa forma, o nome “doença de Alzheimer” passou a ser usado para descrever a doença caracterizada pelo acúmulo de placas senis e emaranhados neurofibrilares no córtex cerebral cuja manifestação clínica principal é a demência. Por algum tempo, os termos “doença de Alzheimer” e “demência de Alzheimer” foram usados de forma indistinta. Porém, com o avanço do uso dos biomarcadores para DA *in vivo*, o termo “doença de Alzheimer” passou a ser

usado para se referir à presença das alterações patológicas, enquanto o termo “demência de Alzheimer”, para a síndrome clínica (Dubois et al., 2010; Dubois et al., 2014; Jack et al., 2018).

Clinicamente, a manifestação clínica mais comum da DA consiste no comprometimento progressivo da memória episódica (Dubois et al., 2014; Sarazin et al., 2010). Outras formas clínicas, chamadas de atípicas, também podem acontecer, e caracterizam-se por comprometimento mais proeminente da linguagem ou do processamento visual chamados, respectivamente, de afasia progressiva primária variante logopênica (Giannini et al., 2017; Gorno-Tempini et al., 2008) e atrofia cortical posterior (Crutch et al., 2017; de Souza et al., 2011). Reconhece-se também a existência da variante disexecutiva/comportamental (ou frontal) da DA (de Souza et al., 2013; Ossenkoppele et al., 2015b).

Biologicamente, sabe-se hoje que as placas senis descritas por Alois Alzheimer são compostas pelo peptídeo beta-amiloide e que os emaranhados neurofibrilares intraneuronais são compostos por proteína tau fosforilada. A proteína tau é uma proteína normalmente encontrada nos neurônios, responsável pela estabilização dos microtúbulos, que são responsáveis pelo transporte de outras proteínas pelos axônios. Por alguma razão desconhecida, na DA ocorre a fosforilação anormal da proteína tau, ocasionando sua deformação e agregação, formando os emaranhados neurofibrilares intraneuronais. O peptídeo beta-amiloide não tem um papel conhecido na fisiologia cerebral, embora estudos sugiram implicação em processos de sinalização celular. Sabe-se que ele é proveniente da clivagem da proteína precursora amiloide. Existem duas vias de clivagem, uma que leva à produção do peptídeo amiloide solúvel (forma não tóxica) e a outra que leva à formação do beta-amiloide insolúvel. Nos últimos anos, diversos tratamentos imunoterápicos específicos para a DA focaram na eliminação do peptídeo beta-amiloide do cérebro, na tentativa de eliminar a doença e impedir a deterioração clínica dos pacientes. Entretanto, todas as tentativas nessa direção falharam (Amanatkar et al., 2017), de forma que o papel do peptídeo beta-amiloide na fisiopatologia da DA não é totalmente conhecido. É possível também que haja um sinergismo entre a patologia tau e amiloide na progressão da atrofia cerebral e no declínio cognitivo na DA (Pascoal et al., 2017).

De qualquer forma, a presença concomitante das placas senis (ou placas amiloides) e dos emaranhados neurofibrilares é tão específica para a DA, que recentemente houve importante mudança nos critérios de definição da doença. Em 2018, um grupo de pesquisadores publicou uma proposta de definição de DA puramente baseada em critérios biológicos. Atualmente, é possível,

em grandes centros de pesquisa, identificar o acúmulo do peptídeo beta-amiloide e tau fosforilada *in vivo*. Essa identificação é feita de duas maneiras: usando a dosagem dessas proteínas no LCR, ou usando imagens de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) com marcadores moleculares para o peptídeo beta-amiloide e para a proteína tau fosforilada. Infelizmente, esses exames ainda não estão amplamente disponíveis na maioria dos centros clínicos pelo alto custo. O uso desses marcadores também é limitado por aspectos metodológicos (por exemplo, meia-vida curta do marcador de beta-amiloide *Pittsburgh Compound B*) e de interpretação clínica (por exemplo, alta frequência de falsos-positivos e menor especificidade de marcadores amiloides em indivíduos acima de 70 anos de idade) (Ossenkoppele et al., 2015a). Além disso, a positividade de alguns marcadores tau pode ser influenciada por outros fatores além da presença da proteína tau fosforilada, como uso de medicamentos (Ng et al., 2017). Apesar disso, os últimos critérios publicados sobre o diagnóstico de DA em contexto de pesquisa centralizam o uso de biomarcadores, tornando-os obrigatórios para definição biológica da doença. Segundo esses critérios, a DA é definida biologicamente pela evidência positiva do acúmulo do peptídeo beta-amiloide e da proteína tau fosforilada no cérebro, que é detectado pelos exames de LCR ou PET. A operacionalização de tais critérios em cenário clínico ainda é tema controvertido.

Uma pequena proporção dos casos de DA tem origem genética autossômica dominante. Foram descritas três mutações como causadoras da DA. A primeira mutação descrita foi no gene da proteína precursora amiloide, do inglês *amyloid precursor protein (APP)*, que fica no cromossomo 21. Foi identificado que a grande maioria dos pacientes com síndrome de Down, que tem três cópias do cromossomo 21, desenvolve DA por volta dos 50 anos de idade. A partir dessa observação, estudos levaram à identificação da mutação do gene da APP que causa DA (Tanzi et al., 1987). Mutações em outros dois genes foram descritas como causadoras de DA. A mutação no gene da pré-senilina 1 (*PSEN1*) que fica no cromossomo 14 (Heilig et al., 2003) sendo a principal causa genética de DA e da pré-senilina 2 (*PSEN2*), que fica no cromossomo 1 (Cai et al., 2015). Além desses três genes causadores de doença, um polimorfismo genético também foi descrito como importante fator de risco para desenvolver DA: a presença do alelo $\epsilon 4$ da *Apolipoproteína E* (Guerreiro & Hardy, 2014; Saunders et al., 1993).

Acredita-se que o proeminente déficit de memória episódica característico da DA ocorra devido à morte e à disfunção neuronal dos lobos temporais mediais, incluindo o córtex entorrinal e o hipocampo, regiões fundamentais para o processamento de memória episódica. Além disso,

como mencionado acima, o déficit colinérgico decorrente de lesão do prosencéfalo basal também desempenha um papel no déficit de memória episódica.

Evidências sólidas mais recentes apontam para o início da doença, na verdade, no tronco encefálico, mais especificamente no *locus coeruleus* (Grinberg et al., 2009; Theofilas et al., 2018). O acometimento ainda mais precoce do tronco encefálico parece ser a causa de manifestações inespecíficas como distúrbios do sono ou alterações comportamentais que frequentemente acometem os pacientes com DA, muitas vezes podendo preceder o declínio de memória episódica (Ehrenberg et al., 2018).

Outras regiões cerebrais também afetadas pela doença, relativamente precocemente, são os córtices parietal, cíngulo posterior e precuneus (La Joie et al., 2012; Seeley et al., 2009). Ou seja, a DA é caracteristicamente uma doença em que regiões corticais mais posteriores do cérebro e subcorticais são afetadas, em contraste com a DFT, como será explorado adiante.

Como o comprometimento de memória episódica é clássico na DA e explicável do ponto de vista anatomopatológico pelas regiões cerebrais afetadas, a DA típica pode ser considerada um modelo de estudo da memória episódica em que um fator interno, no caso uma doença degenerativa, afeta a relação entre estruturas do lobo temporal medial e o processamento da memória episódica.

Demência frontotemporal variante comportamental

Por outro lado, a DFTvc, como o nome sugere, é caracterizada pelo acometimento dos lobos frontais e temporais anteriores. Apesar das descrições originais da doença mencionarem a presença de déficits de memória episódica nesses pacientes (Hornberger & Piguet, 2012), essa informação se perdeu na literatura recente, de forma que a relativa preservação da memória episódica é inclusive um dos critérios para a definição de DFTvc.

Clinicamente, existem três variantes da DFT: duas variantes de linguagem e uma variante comportamental. As variantes de linguagem são caracterizadas pelas afasias progressivas primárias variantes não fluente e semântica. As afasias progressivas primárias são caracterizadas por déficits proeminentes de linguagem que impactam na funcionalidade do paciente. A variante não fluente é caracterizada por fala laboriosa, com agramatismo e apraxia de fala. A variante semântica é caracterizada por perda progressiva do vocabulário e de memória semântica, com

dificuldade para nomear objetos e disgrafia de superfície (Mesulam et al., 2014). Prosopagnosia também pode ocorrer. Já a variante comportamental é caracterizada por declínio no comportamento social, caracterizando-se por desinibição, colecionismos ou ritualismo, apatia e perda de empatia, além de alterações dos hábitos alimentares (Lanata & Miller, 2016).

Diferentemente da demência da DA, que tem substrato neuropatológico específico (acúmulo do peptídeo beta-amiloide e da proteína tau fosforilada), a DFTvc tem diversos substratos neuropatológicos possíveis. Em comum, essas alterações neuropatológicas causam disfunção e morte neuronal de regiões dos lobos frontais e temporais anteriores e são chamadas conjuntamente de degeneração lobar frontotemporal (DLFT). Contudo, o envolvimento temporal é predominantemente lateral e anterior, enquanto na DA o envolvimento dos lobos temporais é principalmente medial.

Existem duas alterações neuropatológicas típicas que são as causas mais comuns de DLFT (Bahia et al., 2013). São caracterizadas também por acúmulo de proteínas anormais no cérebro, geralmente intraneuronais. A primeira delas é a taupatia, caracterizada pelo acúmulo de proteína tau fosforilada de três formas distintas, caracterizando a doença de Pick, a paralisia supranuclear progressiva e a degeneração corticobasal. A outra alteração neuropatológica pode ser chamada de TDP-patia, e é caracterizada pelo acúmulo intraneuronal da proteína *Transactive DNA Binding Protein* (TDP). Também não se sabe ao certo a função fisiológica da proteína TDP, nem os mecanismos pelos quais ela se acumula.

Essas duas alterações neuropatológicas são responsáveis por cerca de 90% dos casos de DLFT (Bahia et al., 2013). Existe ainda um terceiro tipo de DLFT, caracterizado pela patologia *Fused Associated Sarcoma*, responsável por pequena parte dos casos de DFTvc. Por fim, alguns poucos casos não têm uma alteração neuropatológica que se enquadre em nenhum dos acima e são chamados de indeterminados.

Assim como na DA, uma pequena proporção de casos de DLFT tem causa genética de padrão autossômico dominante. As principais alterações descritas são a expansão *C9orf72*, mutações no gene da progranulina e mutações no gene *MAPT* (do Inglês, *microtubule associated protein tau*) (Seelaar et al., 2008; Takada, 2015).

Apesar das alterações comportamentais serem marcantes na DFTvc devido ao comprometimento dos lobos frontais e temporais anteriores, pacientes com DFTvc também podem apresentar déficits de memória episódica (Fernandez-Matarrubia et al., 2017). Esses déficits

podem ser tão intensos quanto os déficits de pacientes com DA, de forma que testes de memória episódica podem ser insuficientes para distinguir os dois grupos de pacientes (Bertoux et al., 2014; Bertoux et al., 2018; Frisch et al., 2013; Hornberger & Piguet, 2012; Irish et al., 2014). Além disso, evidências sugerem que os lobos temporais mediais também podem estar comprometidos na DFTvc, de forma que a atrofia hipocampal em alguns casos pode ser tão intensa quanto em pacientes com DA (de Souza, et al., 2013). Portanto, a presença do comprometimento da memória episódica pode não ser útil para distinguir clinicamente DA de DFTvc.

Entretanto, os exatos correlatos neurais dos déficits de memória episódica em pacientes com DFTvc ainda são objeto de debate. Inicialmente, acreditava-se que a disfunção de memória dos pacientes com DFTvc seria devida ao comprometimento de regiões cerebrais frontais como o córtex pré-frontal dorsolateral, que está envolvido no processamento da memória episódica. De fato, um estudo mostrou que pacientes com DFTvc com comprometimento de memória episódica apresentavam mais atrofia frontal (Pennington et al., 2011). Um outro estudo identificou atrofia mais pronunciada em regiões frontais, mas também temporais anteriores e em hipocampo direito em pacientes com DFTvc e déficits de memória episódica (Irish et al., 2014).

Os correlatos neurais da disfunção da memória episódica na DA e DFTvc parecem ser diferentes. Comparado com a DFTvc, na qual o comprometimento da memória episódica se correlaciona com hipometabolismo e atrofia de regiões corticais e subcorticais frontais (Frisch et al., 2013; Irish et al., 2014), em pacientes com DA o comprometimento da memória episódica se correlaciona mais com hipometabolismo em regiões parietais e temporais mediais (Fernandez-Matarrubia et al., 2017; Frisch et al., 2013). Um estudo anterior encontrou diferenças no metabolismo regional comparando pacientes com DFTvc com e sem comprometimento da memória episódica. Pacientes com DFTvc amnésicos apresentaram menor metabolismo em giros parahipocampais e temporais inferiores bilateralmente do que pacientes com DFTvc não amnésicos (Fernandez-Matarrubia et al., 2017). No entanto, diferenças nos padrões de atrofia da substância cinzenta de pacientes com DFTvc com e sem comprometimento da memória episódica foram pouco estudadas até o presente momento.

Dessa forma, considerando a DFTvc um outro fator interno (transtorno neurodegenerativo) capaz de alterar a relação entre estruturas temporais mediais e a memória episódica, podemos usar os modelos de DA e DFTvc, que afetam os lobos temporais de formas distintas, para melhor entender os substratos anatômicos relacionados à memória episódica.

Métodos

Participantes

Os pacientes foram recrutados no ANCC em Belo Horizonte. Foram incluídos três grupos de participantes: pacientes com provável demência devida à DA (n = 21) de acordo com os critérios de diagnóstico do Instituto Nacional de Envelhecimento e da Associação de Alzheimer (McKhann et al., 2011), pacientes com DFTvc provável (n = 19) segundo os critérios diagnósticos de 2011 de DFTvc (Rascovsky et al., 2011) e controles saudáveis (n = 21).

Um subgrupo de participantes (n = 13/21 com DA e n = 5/19 com DFTvc) foi submetido a punção lombar para coletar LCR para medir as concentrações de beta-amiloide, tau total e tau fosforilada utilizando métodos descritos previamente (Magalhães et al., 2015). O Índice Innotest® Amiloide-Tau (IATI) ($\text{beta-amiloide} / (240 + 1,18 \times \text{Tau})$) (Hulstaert et al., 1999) foi usado para determinar o perfil de biomarcadores da DA. Quando disponíveis, os pacientes com DA tinham um índice IATI considerado positivo (< 1) e os pacientes com DFTvc tinham um índice IATI considerado negativo ($> = 1$) para a DA.

Os indivíduos do grupo-controle foram pareados por idade, sexo, educação e status socioeconômico com os grupos de pacientes com DA e DFTvc, e não apresentavam nenhum distúrbio psiquiátrico verificado pela anamnese.

Os critérios de exclusão foram a presença de outra síndrome neurológica, como afasia progressiva primária, doença de Parkinson, demência vascular, demência com corpos de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, epilepsia, esclerose múltipla, lesão cerebral traumática grave, aneurisma cerebral e tumores cerebrais.

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado no comitê de ética da UFMG (Processo 402853/2012-1 - Decisão do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: 17850513.2.0000.5149). Todos os participantes ou seus responsáveis legais assinaram os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Avaliação cognitiva

Memória episódica

A memória episódica foi medida por meio do teste de memória de figuras que compõe a Bateria Cognitiva Breve (BCB) (Nitrini et al., 2004), como descrito no Estudo 1. Esse teste tem alta acurácia para identificar indivíduos com comprometimento da memória episódica com demência devida à DA, mesmo em fases iniciais, e não sofre influência da escolaridade (Nitrini et al., 2004). Um estudo normativo aplicado em uma população idosa brasileira identificou que pessoas que evocam menos de 7 desenhos têm alta probabilidade de ter comprometimento da memória episódica (Yassuda et al., 2017). Por isso usamos esse ponto de corte para dividir o grupo de pacientes com DFTvc em pacientes com memória episódica preservada, quando lembravam 7 ou mais desenhos na evocação tardia, e pacientes com memória episódica comprometida, quando evocavam menos que 7.

Função executiva

A função executiva foi avaliada nos grupos de pacientes e nos controles. Foi aplicada a bateria de avaliação frontal (Beato et al., 2007), um teste que avalia diversas funções executivas, como conceituação, atenção, flexibilidade mental, sensibilidade à interferência e controle inibitório. Foram realizados também os testes de fluência verbal fonêmica (F.A.S) (de Paula et al., 2013; Machado et al., 2009), o teste de Stroop e o teste de Hayling para avaliar controle inibitório (Zimmermann et al., 2017).

A versão curta da Avaliação Social e Emocional (Mini-SEA) foi usada para avaliar a cognição social (Bertoux et al., 2016a). A Mini-SEA é composta pelo teste da Teoria da Mente (*Faux Pas*), no qual os participantes precisam identificar aspectos socialmente inadequados em 10 histórias, e o Teste de Reconhecimento de Emoções (Stone et al., 1998). No Teste de Reconhecimento de Emoções os participantes precisam associar cada uma das 35 imagens do banco de dados de Ekman (Froming et al., 2006) a uma das sete diferentes emoções faciais (alegria, tristeza, medo, nojo, surpresa, raiva e neutro). O escore total da Mini-SEA é calculado pela soma dos escores do Teste de Reconhecimento de Emoções e do *Faux Pas*, em que escores mais baixos significam pior cognição social (Bertoux et al., 2016a).

A gravidade dos sintomas de apatia foi avaliada pela Escala de Apatia (Guimarães et al., 2009; Starkstein et al., 1992), que varia de 0 a 42 sendo que pontuações mais altas significam sintomas mais graves. Cuidadores dos pacientes com DFTvc e DA completaram a Escala de Apatia, enquanto controles saudáveis responderam a escala como um questionário de autorrelato.

Estatística

O padrão de distribuição normal das variáveis contínuas foi avaliado pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos referentes à idade, escolaridade, duração de doença e desempenho nos testes cognitivos foram feitas com testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para comparação de três grupos. A comparação referente ao gênero foi feita com o teste de Fisher. Realizamos dois conjuntos de comparações, primeiro entre controles saudáveis, pacientes com DA e DTFvc e, em segundo lugar, entre os grupos com DFTvc amnésico e não-amnésico.

Para determinar se os déficits na memória episódica medidos pelo teste de evocação tardia da BCB estavam associados à disfunção do lobo frontal em pacientes com DFTvc, correlacionamos a evocação tardia (desfecho) com a pontuação na FAB (preditor) usando regressão linear, após a transformação logarítmica das variáveis. Executamos essa análise em todo o grupo DFTvc e, em seguida, separadamente nos grupos DFTvc amnésico e não-amnésico.

Finalmente, correlacionamos todos os testes cognitivos e de cognição social com a pontuação na evocação tardia nos grupos DFTvc amnésico e não-amnésico calculando o coeficiente de correlação de Spearman.

Os cálculos foram feitos no programa estatístico R Versão 1.1.414 – ©2009-2018 (*R Core Team*, 2013). O valor de p considerado significativo foi $<0,05$.

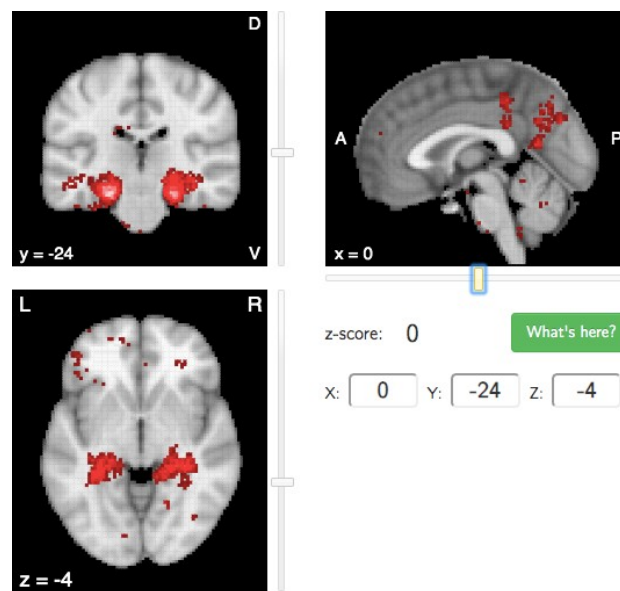
Neuroimagem

O processo e os parâmetros de aquisição foram os mesmos descritos para o Estudo 1, descritos anteriormente.

O pré-processamento das imagens foi semelhante ao descrito no Estudo 1, porém realizado no programa FSL (Jenkinson et al., 2012). Primeiro, as imagens foram convertidas para o formato NIfTI (2013) que permite a análise estatística dos *voxels*. Depois, os *voxels* não pertencentes ao cérebro foram extraídos e as imagens resultantes foram segmentadas em substância cinzenta,

substância branca e LCR. As imagens da substância cinzenta foram registradas no modelo MNI-152 e depois concatenadas em um molde quadridimensional calculado a partir da média de todas as imagens do estudo, o que permite criar o molde específico do estudo com resolução de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ no espaço padrão. Depois, todas as imagens de substância cinzenta foram registradas não linearmente no molde específico do estudo e vinculadas a uma imagem quadridimensional dividindo cada *voxel* de cada imagem da substância cinzenta pelo campo de deformação Jacobiana, para compensar a contração / ampliação criada pela transformação não linear das imagens. Esse processo dimensiona os mapas estatísticos finais para o volume total de massa cinzenta, corrigindo automaticamente as diferenças no tamanho da cabeça dos participantes. As imagens moduladas foram então suavizadas com um centro Gaussiano isotrópico de 3 mm. Para restringir nossas análises estatísticas apenas a *voxels* relevantes ao processamento da memória episódica, usamos uma máscara gerada por uma metanálise de 332 estudos de RM funcional baseada em tarefas de memória (Yarkoni et al., 2011) (Figura 7).

Figura 7. *Voxels* correspondentes à máscara de regiões de interesse que foi usada no Estudo 2



Essa imagem foi retirada do site <https://www.neurosynth.org/> (Yarkoni). A cor vermelha representa os *voxels* contidos na máscara na visão do cérebro segundo as coordenadas $X=0$, $Y=-24$ e $Z=-4$.

As análises estatísticas de neuroimagem do Estudo 2 foram:

(i) O contraste (teste t) entre os grupos (controles x DA, controles x DFT e DA x DFTvc) para explorar padrões específicos de atrofia em cada doença;

(ii) A correlação da pontuação na evocação tardia da BCB e os *voxels* de substância cinzenta nos grupos de DA e DFTvc separadamente, associando aos controles;

(iii) O contraste (teste t) entre os pacientes DFTvc amnésicos (evocação tardia da BCB < 7) com os DFTvc não-amnésicos e o contraste de cada um desses dois grupos com os pacientes com DA.

Cada análise descrita acima foi realizada separadamente usando a idade como covariável. Utilizamos testes não paramétricos baseados em permutação, corrigidos para múltiplas comparações por meio da correção *Family Wise Error* (FWE). O limite mínimo de 50 *voxels* contíguos foi considerado para um cluster significativo. O nível de significância foi considerado como $p < 0,05$. O Atlas Estrutural Cortical e Subcortical de Harvard-Oxford foi usado para rotular as regiões cerebrais correspondentes aos *voxels* significativos.

Resultados

No total, a idade mediana dos participantes foi de 67 (IIQ: 59,74), a escolaridade média foi de 11 (IIQ: 11,16), e 31 (50,8%) participantes eram do sexo masculino. Os grupos de participantes com DA, DFTvc e controles tinham idade, escolaridade e proporção de homens e mulheres semelhantes, assim como os pacientes com DA e DFTvc tiveram duração da doença similar (Tabela 4).

Em termos de desempenho cognitivo, os participantes com DA e DFTvc tiveram desempenho pior que os controles em todos os testes cognitivos, exceto pelo reconhecimento das emoções de alegria e medo (Tabela 4). Os participantes com DA apresentaram pior memória episódica do que os pacientes com DFTvc (Tabela 4), enquanto os participantes com DFTvc tiveram pior desempenho nos testes de cognição social e sintomas de apatia mais graves do que os pacientes com DA (Tabela 4).

Tabela 4. Características demográficas e cognitivas dos grupos DA, DFTvc e controles

	Controles n=21	DA n=21	DFTvc n=19	p valor
Sexo masculino n (%)	8 (38.1)	11 (52.4)	12 (63.2)	0,281
Idade	67,0 [56,0; 70,0]	74,0 [64,0; 77,0]	66,0 [57,0; 71,0]	0,106
Escolaridade (anos)	11,0 [11,0; 15,0]	14,0 [11,0; 16,0]	11,0 [11,0; 14,0]	0,651
Duração de doença (anos)	-	2,50 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,5]	0,140
BCB Nomeação	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	0,035 ^a
BCB Memória incidental	6,0 [5,7; 7,0]	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	<0,001 ^{a, b}
BCB Memória Imediata	9,0 [8,7; 9,0]	6,0 [6,0; 8,0]	7,0 [5,5; 8,0]	<0,001 ^{a, b}
BCB Aprendizado	10,0 [9,0; 10,0]	6,0 [6,0; 8,0]	8,0 [6,0; 10,0]	<0,001 ^{a, b}
BCB Evocação tardia	9,0 [9,0; 10,0]	4,0 [3,0; 5,0]	7,0 [5,5; 9,0]	<0,001 ^{a, b, c}
BCB Reconhecimento	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	0,020 ^{a, b}
MEEM	29,0 [29,0; 30,0]	24,0 [24,0; 26,0]	26,0 [23,5; 27,5]	<0,001 ^{a, b}
FAB	15,0 [14,7; 17,0]	13,0 [11,0; 15,0]	12,0 [9,0; 14,0]	0,001 ^{a, b}
Animais/min	19,0 [17,0; 21,0]	12,0 [9,0; 14,0]	10,0 [7,0; 13,0]	<0,001 ^{a, b}
Fluência fonêmica total	31,5 [28,5; 37,2]	25,0 [18,0; 36,0]	14,0 [10,0; 22,0]	0,001 ^{a, b, c}
Letra F	10,0 [8,7; 12,2]	9,0 [7,0; 13,0]	5,0 [3,0; 8,5]	0,009 ^{a, b, c}
Letra A	11,0 [9,0; 13,2]	9,0 [5,0; 12,0]	4,0 [3,0; 8,0]	<0,001 ^{a, b, c}
Letra S	10,0 [8,0; 13,2]	9,0 [6,0; 11,0]	5,0 [3,0; 6,5]	0,001 ^{a, b, c}
Stroop inibição (tempo)	31,5 [26,5; 38,7]	42,0 [35,0; 57,0]	36,0 [32,0; 43,0]	0,01 ^{a, b}
Teoria da mente (estórias com Faux pas)	26,5 [24,2; 28,7]	23,0 [21,0; 25,0]	14,5 [4,5; 19,7]	<0,001 ^{a, b, c}
Teoria da mente (estórias sem Faux pas)	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [8,0; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]	0,013 ^{a, b}
Teoria da mente total	36,5 [34,2; 38,7]	31,0 [30,0; 34,0]	24,0 [14,0; 27,0]	<0,001 ^{a, b, c}
Hayling parte B (Erros/15)	6,5 [4,0; 9,7]	9,0 [7,0; 11,0]	12,5 [9,2; 15,0]	0,004 ^{a, b, c}
Hayling parte B (Erros/45)	9,5 [6,0; 15,2]	16,0 [10,5; 21,5]	26,0 [13,0; 39,0]	0,004 ^{a, b}
Hayling B-A	41,5 [27,8; 84,2]	44,9 [33,4; 64,5]	31,9 [7,3; 84,6]	0,485 ^{a, b}
Ekman reconhecimento de emoções (total)	27,0 [27,0; 30,0]	26,0 [25,0; 28,0]	23,0 [15,5; 25,0]	<0,001 ^{a, b, c}
Felicidade	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	0,212
Surpresa	5,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,028 ^{a, b}
Nojo	5,0 [4,2; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	3,5 [1,2; 4,0]	0,003 ^{a, b}
Medo	1,5 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,5 [0,2; 2,0]	0,702
Raiva	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,011 ^{a, c}
Tristeza	4,0 [4,0; 5,0]	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,001 ^{a, b}
Neutro	5,0 [4,2; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	4,5 [2,0; 5,0]	0,021 ^{a, b, c}
Escala de apatia	7,0 [3,2; 9,0]	16,5 [11,5; 21,7]	27,5 [19,5; 31,5]	<0,001 ^{a, b, c}
Mini-SEA	26,6 [24,3; 27,5]	23,2 [20,3; 25,6]	19,04 [12,4; 20,3]	<0,001 ^{a, b, c}

Os valores estão representados em medianas e intervalos interquartis

BCB: Breve Bateria Cognitiva, MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, FAB: Bateria de Avaliação Frontal

^a Controles x DFTvc, ^b Controles x DA, ^c DFTvc x DA

Comparando-se os grupos de pacientes DFTvc-amnésicos (n = 8) com os não-amnésicos (n = 11), a idade e a proporção de homens e mulheres foram semelhantes, mas o grupo DFTvc não-amnésico teve escolaridade menor (Tabela 5). Pacientes DFTvc amnésicos e não-amnésicos tiveram desempenho similar nos testes de função executiva e de cognição social, além de mesma gravidade dos sintomas de apatia (Tabela 5).

Tabela 5. Características demográficas e cognitivas dos grupos DFTvc amnésicos e não-amnésicos.

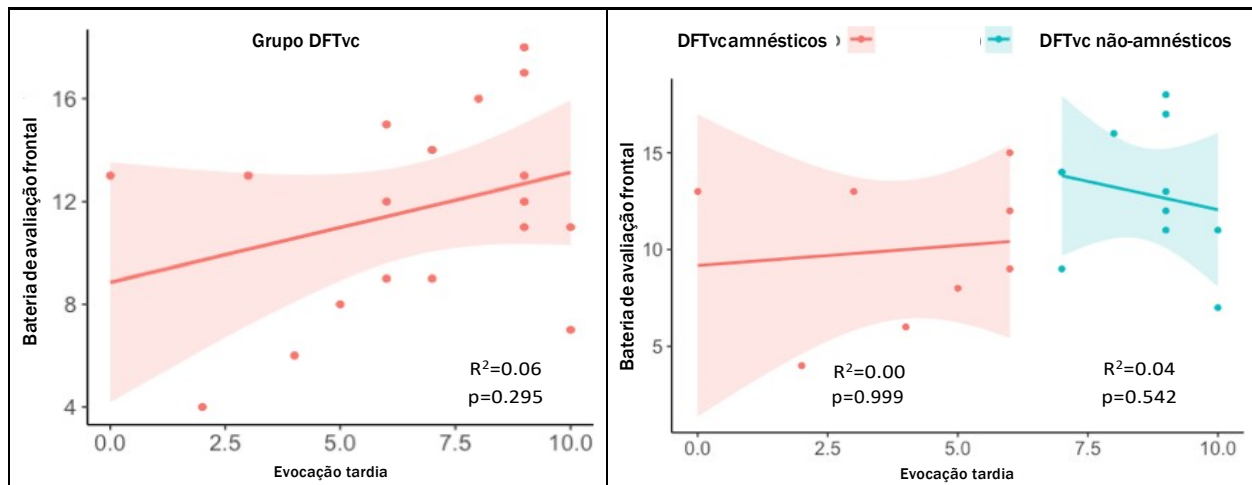
	DFTvc amnésicos n=8	DFTvc não-amnésicos n=11	p valor
Sexo masculino n (%)	4 (50,0)	8 (72,7)	0,594
Idade	61,0 [54,7; 71,2]	67,0 [58,0; 71,0]	0,535
Escolaridade (anos)	12,5 [11,7; 15,2]	11,0 [11,0; 11,0]	0,036
Duração de doença (anos)	4,0 [3,0; 4,2]	3,0 [2,0; 5,0]	0,426
BCB Nomeação	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	0,505
BCB Memória incidental	10,0 [9,7; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	0,361
BCB Memória Imediata	4,0 [3,5; 5,2]	5,0 [4,0; 6,0]	0,185
BCB Aprendizado	5,0 [4,7; 6,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,001
BCB Evocação tardia	5,5 [5,0; 6,5]	10,0 [8,5; 10,0]	0,001
BCB Reconhecimento	4,5 [2,7; 6,0]	9,0 [7,5; 9,0]	<0,001
MEEM	23,5 [22,2; 26,0]	27,0 [24,5; 28,0]	0,037
FAB	10,5 [7,5; 13,0]	13,0 [11,0; 15,0]	0,136
Animais/min	8,5 [7,0; 11,5]	13,0 [8,5; 15,0]	0,226
Fluência fonêmica total	12,0 [9,5; 19,5]	16,0 [10,5; 26,0]	0,59
Letra F	5,0 [2,7; 7,0]	6,0 [3,0; 9,0]	0,803
Letra A	4,0 [2,7; 6,7]	4,0 [3,5; 9,0]	0,59
Letra S	5,0 [1,7; 6,2]	5,0 [3,5; 9,0]	0,648
Stroop inibição (tempo)	36,0 [29,2; 43,7]	36,5 [32,0; 42,2]	0,894
Teoria da mente (estórias com Faux pas)	12,5 [3,0; 17,0]	18,0 [7,8; 19,8]	0,305
Teoria da mente (estórias sem Faux pas)	9,0 [7,5; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]	0,623
Teoria da mente total	21,5 [11,5; 26,0]	27,0 [15,8; 29,0]	0,067
Hayling parte B (Erros/15)	12,5 [6,7; 15,0]	12,5 [10,2; 15,0]	0,647
Hayling parte B (Erros/45)	33,5 [9,7; 39,0]	21,0 [14,2; 38,5]	0,894
Hayling B-A	19,1 [7,8; 36,9]	60,3 [11,3; 102,9]	0,328
Ekman reconhecimento de emoções (total)	24,5 [15,0; 25,2]	21,5 [17,7; 24,7]	0,688
Felicidade	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	0,371
Surpresa	3,0 [1,7; 4,2]	3,5 [2,2; 5,0]	0,523
Nojo	3,0 [2,5; 4,2]	4,0 [1,2; 4,0]	1,000
Medo	2,0 [0,7; 2,2]	1,0 [0,2; 2,0]	0,408
Raiva	2,0 [1,7; 4,0]	2,5 [2,0; 3,0]	0,819
Tristeza	1,5 [1,0; 4,0]	2,5 [1,2; 3,0]	0,817
Neutro	4,5 [3,5; 5,0]	4,5 [2,0; 5,0]	0,703
Escala de apatia	27,5 [24,0; 30,5]	26,5 [18,2; 31,5]	0,563
Mini-SEA	19,4 [10,7; 20,1]	18,6 [17,2; 20,5]	0,929

Os valores estão representados em medianas e intervalos interquartis

BCB: Breve Bateria Cognitiva, MEEM: Mini Exame do Estado Mental, FAB: Bateria de Avaliação Frontal

Não houve correlação entre a pontuação na FAB e a evocação tardia no grupo DFTvc ($R^2 = 0,06$ $p = 0,295$), nem nos subgrupos de DFTvc amnésico ($R^2 = 0,00$ $p = 0,999$) e DFTvc não-amnésico ($R^2 = 0,04$, $p = 0,542$) (Figura 8).

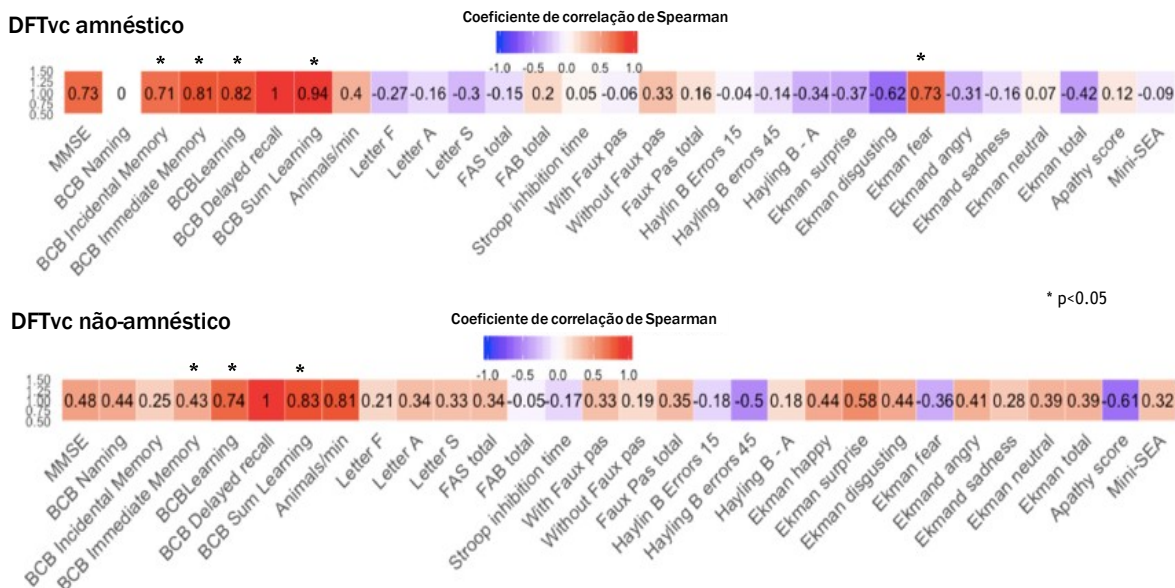
Figura 8. Correlação entre funções executivas e memória episódica em pacientes com DFTvc.



Gráficos representando as correlações entre o desempenho na bateria de avaliação frontal e a memória episódica pela evocação tardia da Bateria Cognitiva Breve

Na análise de correlação entre a pontuação na evocação tardia do teste de memória e as pontuações nos outros testes cognitivos, a única correlação significativa, além do esperado com a fase de aprendizado do teste de memória, foi entre a memória episódica e o reconhecimento do medo, somente no grupo DFTvc amnésico (Figura 9).

Figura 9. Correlações entre a pontuação na evocação tardia do BCB e demais testes cognitivos e de cognição social.

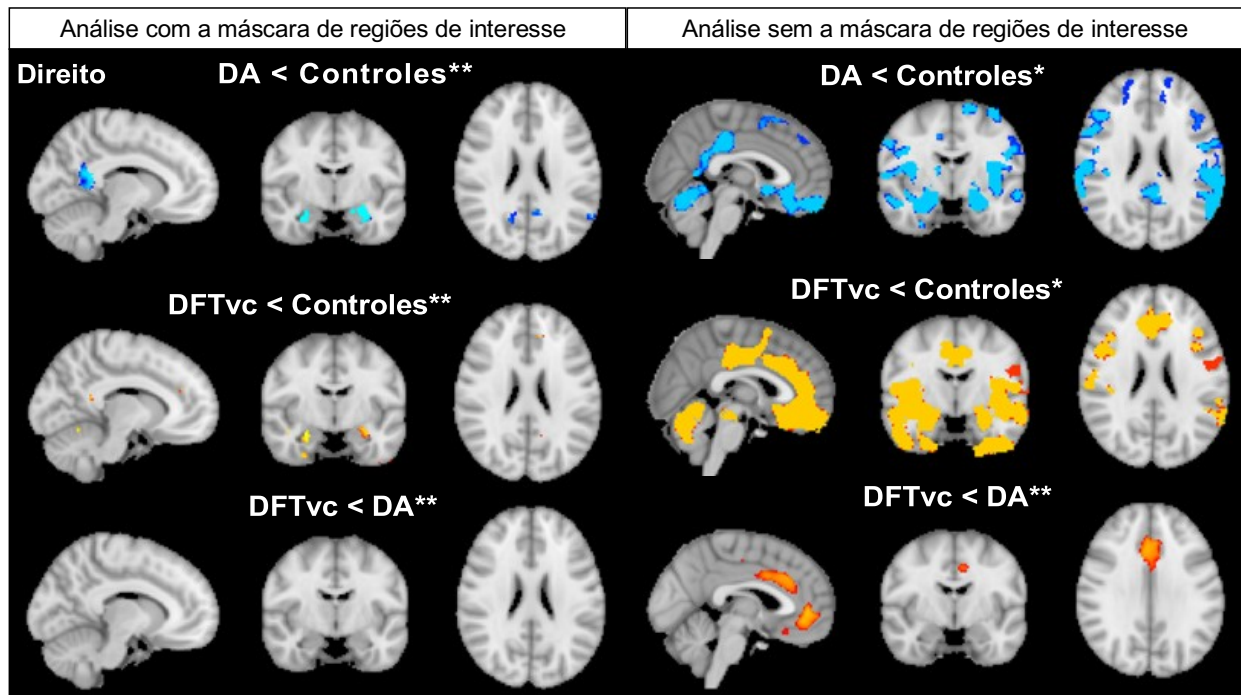


Matriz de correlação entre a pontuação na evocação tardia da Bateria Cognitiva Breve (BCB) e os demais testes cognitivos e de cognição social.

Pacientes com DA e DFTvc tiveram padrões de atrofia típicos, quando comparados com controles

Ao contrastar os três grupos em termos de neuroimagem usando a máscara que restringia nossas análises a regiões cerebrais relevantes para o processamento da memória episódica, descobrimos que, comparados aos controles, os participantes com DA apresentaram atrofia significativamente maior das regiões do cíngulo posterior, temporal medial e posterior e lobos parietais (Figura 10, painel da esquerda). Os participantes com DFTvc também tiveram mais atrofia medial do lobo temporal do que os controles, além de atrofia das regiões do cíngulo, frontal medial e cerebelo (Figura 10, painel da esquerda). Não encontramos atrofia significativamente maior nos participantes com DFTvc, quando comparados com a DA, na análise com a máscara (Figura 10, painel da esquerda). No entanto, na análise cerebral global, sem usar a máscara com regiões de interesse, os pacientes com DFTvc tiveram maior atrofia no córtex pré-frontal medial e cíngulo anterior do que os pacientes com DA (Figura 10, painel da direita).

Figura 10. Comparação dos padrões de atrofia dos pacientes com DA e DFTvc com os controles

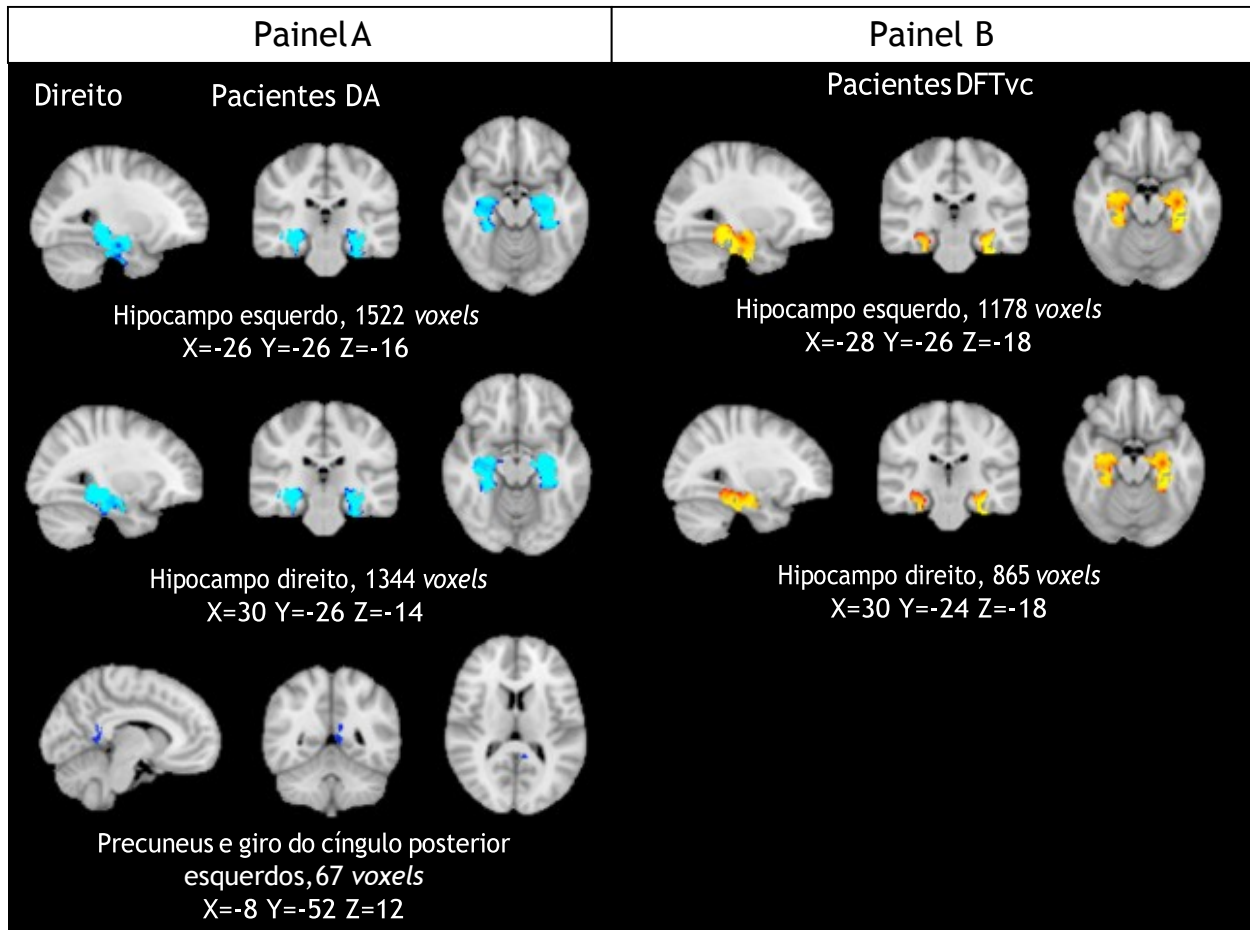


Comparação entre os grupos DA e DFT e os controles. As cores azul e vermelha mostram os *clusters* significativos na correção *Family Wise Error* para o contraste doença de Alzheimer (DA) x controles e demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc) x controles, respectivamente. * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$. A idade foi usada como covariável em todas as análises

A disfunção da memória episódica se correlacionou com atrofia hipocampal nos pacientes com DFTvc e DA

No grupo DA (e controles), a pontuação na evocação tardia se correlacionou com o volume de substância cinzenta nos hipocampus bilateralmente, além de precuneus e giro do cíngulo posterior à esquerda. (Figura 11, Painel A). Por outro lado, no grupo DFTvc (e controles), a pontuação na evocação tardia se correlacionou apenas com o volume de substância cinzenta nos hipocampus bilateralmente (Figura 11, Painel B).

Figura 11. Correlatos neurais da evocação tardia em pacientes com DFTvc e DA

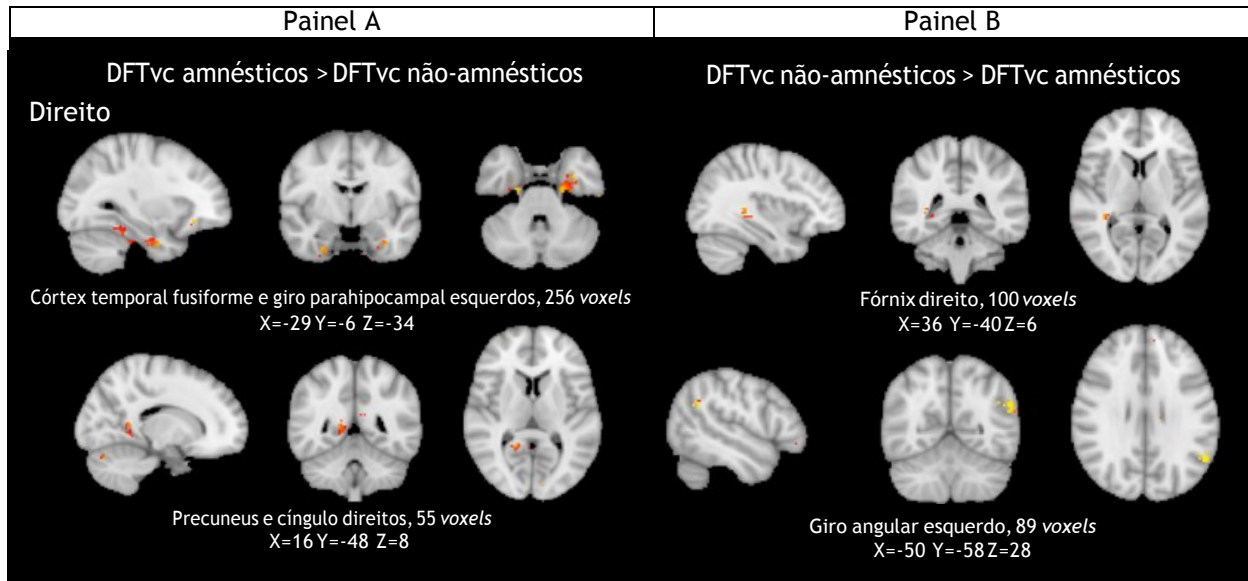


Correlatos neurais do desempenho na evocação tardia da bateria cognitiva breve. A cor azul representa os *clusters* significativos no grupo doença de Alzheimer (DA), a cor vermelha, os *clusters* significativos no grupo demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc). A correção usada para comparações múltiplas foi o *Family Wise Error*, e o valor de p considerado significativo foi $<0,05$. As regiões anatômicas foram definidas com base no atlas estrutural de Harvard-Oxford. As letras X, Y e Z representam, respectivamente, as coordenadas nos eixos látero-lateral, ântero-posterior e súpero-inferior no espaço do modelo MNI-152.

Pacientes DFTvc amnésicos e não-amnésicos tiveram padrões de atrofia diferentes, que eram diferentes da DA

Contrastando os grupos DFTvc amnésicos com os DFTvc não-amnésicos, observamos que o grupo amnésico apresentou atrofia mais significativa do córtex fusiforme e do giro parahippocampal esquerdos, bem como do cíngulo e precuneus direitos (Figura 12, painel A). O grupo não-amnésico apresentou atrofia mais significativa do fórnix direito e do giro angular esquerdo do que o grupo DFTvc amnésico (Figura 12, painel B).

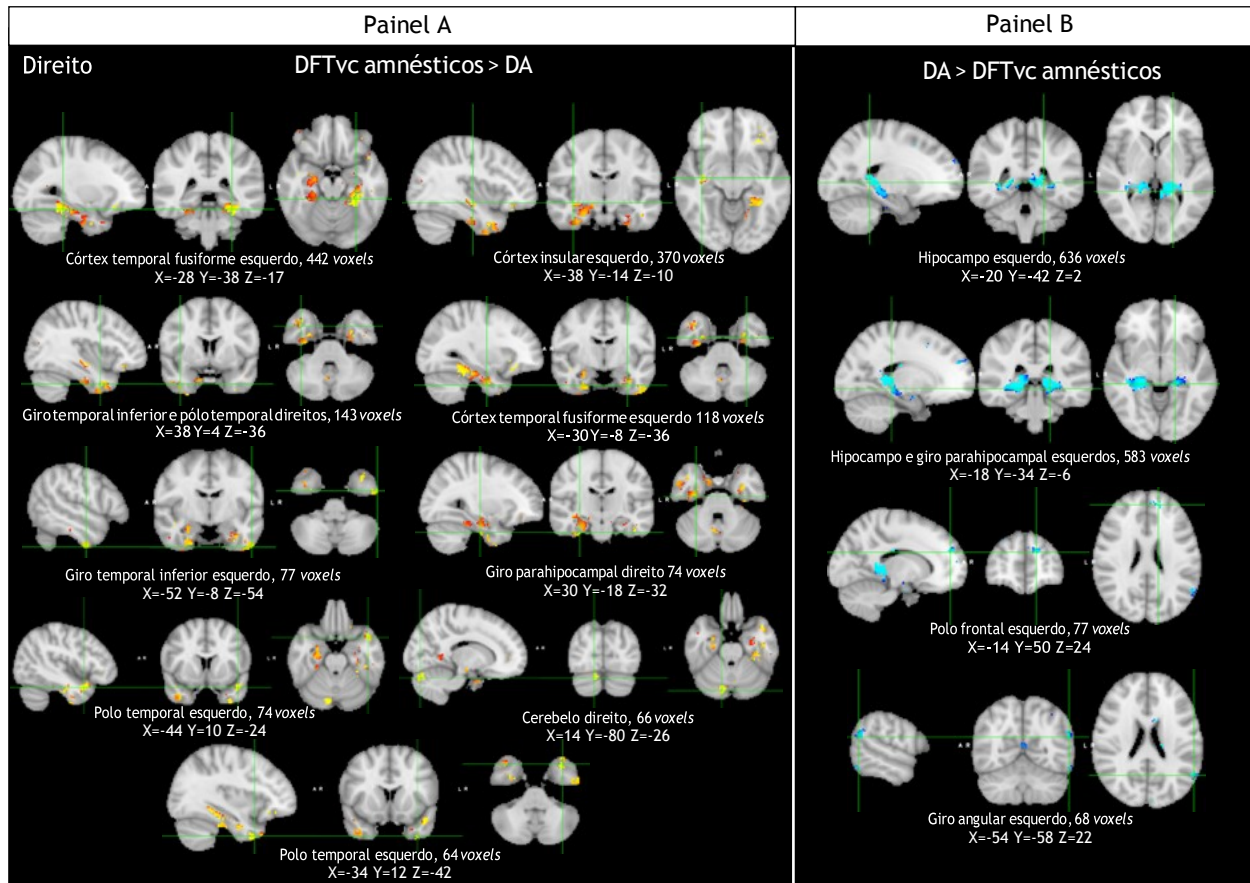
Figura 12. Contraste dos padrões de atrofia dos grupos DFTvc amnésico e não-amnésico.



Contrastes dos grupos demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc) amnésico e não amnésico. A cor vermelha representa os *clusters* significativos com correção *Family Wise Error* para comparações múltiplas e $p < 0,05$ considerado significativo. As regiões anatômicas foram definidas com base no atlas estrutural de Harvard-Oxford. As letras X, Y e Z representam, respectivamente, as coordenadas nos eixos látero-lateral, ântero-posterior e súpero-inferior no espaço do modelo MNI-152.

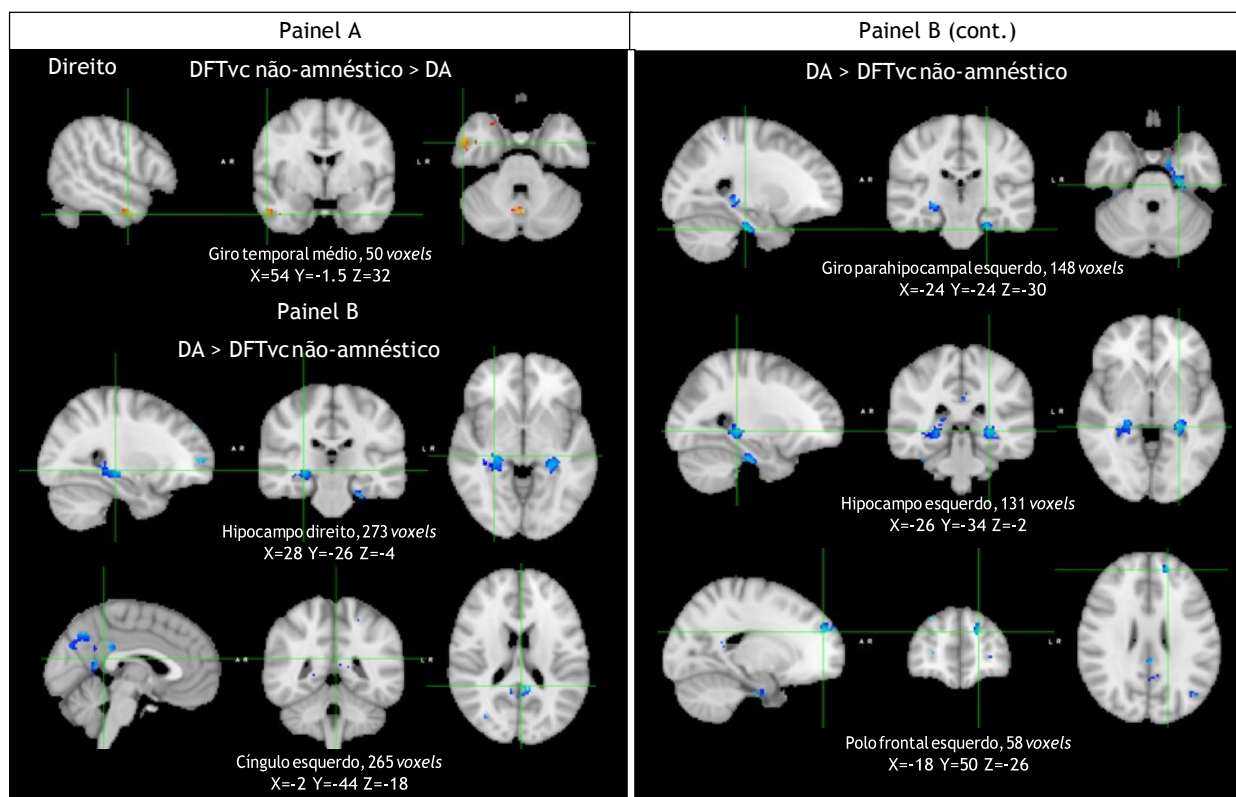
No contraste do grupo DFTvc amnésico com o grupo DA, o grupo DFTvc amnésico apresentou atrofia mais significativa das áreas temporais adjacentes ao hipocampo bilateralmente, bem como das regiões insulares e do hemisfério cerebelar direito (Figura 13, painel A). Já os pacientes com DA apresentaram atrofia mais significativa do hipocampo, polo frontal e giro angular esquerdos, quando comparados aos DFTvc amnésicos (Figura 13, painel B). Finalmente, o grupo DFTvc não-amnésico apresentou atrofia mais significativa do giro temporal médio do que os DA (Figura 14, painel A), enquanto o grupo DA se caracterizou por maior atrofia do que os DFTvc não-amnésicos de hipocampus bilateralmente, giro parahipocampal, giro do cíngulo e polo frontal esquerdos (Figura 14, painel B).

Figura 13. Contraste dos grupos DFTvc amnésicos e DA.



Contrastes dos grupos demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc) amnésicos e doença de Alzheimer (DA). As cores vermelha e azul representam os *clusters* significativos com correção *Family Wise Error* para comparações múltiplas e $p < 0,05$ considerado significativo. As regiões anatômicas foram definidas com base no atlas estrutural de Harvard-Oxford. As letras X, Y e Z representam, respectivamente, as coordenadas nos eixos látero-lateral, ântero-posterior e súpero-inferior no espaço do modelo MNI-152.

Figura 14. Contraste dos grupos DFTvc não-amnésticos e DA.



Contrastes dos grupos doença de Alzheimer (DA) com demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc) não-amnésticos. As cores vermelha e azul representam os *clusters* significativos com correção *Family Wise Error* para comparações múltiplas e $p < 0,05$ considerado significativo. As regiões anatômicas foram definidas com base no atlas estrutural de Harvard-Oxford. As letras X, Y e Z representam, respectivamente, as coordenadas nos eixos látero-lateral, ântero-posterior e súpero-inferior no espaço do modelo MNI-152.

Discussão

Pacientes com DFTvc com e sem comprometimento da memória episódica tiveram padrões diferentes de atrofia cerebral, que foram diferentes dos padrões de atrofia dos pacientes com DA. Os pacientes com DFTvc amnésicos apresentaram mais atrofia nas regiões peri-hipocampais e parietais do que os DFTvc não-amnésticos, semelhante ao padrão de hipometabolismo descrito em estudo anterior (Fernandez-Matarrubia et al., 2017). Além disso, os DFTvc amnésicos tiveram mais atrofia das regiões peri-hipocampais, da ínsula e do cerebelo do que pacientes com DA. Esses resultados sustentam o fato de que diferenciar clinicamente DFTvc de DA com base apenas no comprometimento da memória episódica e atrofia do lobo temporal medial pode não ser adequado. A identificação de outros padrões de atrofia, além do lobo temporal medial, pode ser mais útil, como por exemplo a escala de atrofia posterior e a escala orbitofrontal. De fato, um estudo anterior

mostrou que essas escalas funcionavam melhor para diferenciar DA de DFTvc com comprovação anatomopatológica (Harper et al., 2016).

Pacientes DFTvc amnésicos tiveram mais atrofia cerebelar e insular do que pacientes com DA, chamando a atenção para o possível papel dessas estruturas na disfunção da memória episódica na DFTvc. Já foi demonstrado que a atrofia cerebelar em pacientes com DFTvc se correlacionou com a atenção e o desempenho da memória operacional (Chen et al., 2018), etapas importantes para o processamento da memória episódica. Já o papel da ínsula esquerda na memória episódica foi sugerido em um estudo que encontrou ativação insular esquerda durante testes de memória episódica em pacientes com esclerose hipocampal direita (Sidhu et al., 2013). Explorar ainda mais o papel do cerebelo e da ínsula na disfunção da memória episódica em pacientes amnésicos com DFTvc pode revelar novos mecanismos de disfunção da memória episódica nessa condição.

De acordo com um estudo prévio (Dermody et al., 2016), encontramos que a atrofia dos hipocampos bilaterais se correlacionou à disfunção da memória episódica tanto em pacientes com DFTvc como DA. Porém, diferentemente de outros estudos (Bertoux et al., 2018; Frisch et al., 2013; Hornberger et al., 2012; Irish et al., 2014; Pennington et al., 2011), não encontramos correlação entre comprometimento de memória episódica e atrofia frontal em pacientes com DFTvc. Uma possibilidade para explicar essa divergência é o fato de que, no nosso estudo, usamos uma máscara que restringiu as análises aos *voxels* previamente relacionados à desempenho em testes de memória episódica, que tem poucos *voxels* nas regiões frontais. Outra possibilidade é a característica do teste de memória de figuras da BCB em que evocação tardia parece ser mais específica de funções hipocampais, e menos de funções frontais.

Também corroborando um achado anterior (Bertoux et al., 2016b), não identificamos correlação entre a disfunção da memória episódica e disfunção executiva em pacientes com DFTvc, tanto amnésicos como não-amnésicos. Esse achado é relevante no sentido de mostrar que nem sempre pacientes com comprometimento de memória episódica têm disfunção executiva, e o déficit de memória episódica na DFTvc pode ser devido à disfunção nos processos de codificação e armazenamento não dependentes de funções frontais.

Curiosamente, encontramos que a disfunção da memória episódica se correlacionou com o comprometimento do reconhecimento do medo no grupo DFTvc amnésico, mas não no não-amnésico. Uma possível explicação poderia ser que o grupo DFTvc amnésico apresente maior

atrofia da amígdala, estrutura importante para o reconhecimento do medo (Adolphs, 2010; Adolphs et al., 2005), embora não tenhamos encontrado atrofia da amígdala na comparação dos grupos DFTvc amnésico com o não-amnésico.

Esse estudo tem pontos fortes e limitações. Os pacientes foram bem caracterizados clinicamente e um subconjunto deles teve o diagnóstico confirmado por biomarcadores de DA. As limitações incluem o pequeno número de participantes, especialmente quando dividimos o grupo DFTvc em amnésico e não-amnésico. Além disso, a síndrome da DFTvc é causada por uma variedade de patologias, mas não tivemos acesso ao diagnóstico patológico definitivo e ainda é impossível determinar a patologia subjacente *in vivo*.

Outra limitação foi a falta de análise genética, o que nos impediu de determinar se as diferenças encontradas nos padrões de atrofia de DFTvc amnésico e não-amnésico poderiam estar associadas a um perfil genético específico, como a expansão *C9orf72*. Um estudo anterior constatou que, em pacientes com DFTvc com expansão *C9orf72*, os correlatos neurais da disfunção da memória episódica estavam relacionados aos lobos frontal, temporal e parietal, em oposição aos pacientes com DFTvc esporádica, nos quais os déficits da memória episódica estavam relacionados à atrofia de regiões pré-frontais mediais e temporais laterais e mediais (Irish et al., 2013).

Estudos futuros em amostras maiores e, eventualmente, com confirmação genética e neuropatológica poderão ajudar a entender se esses achados podem ser generalizáveis ou se são específicos de uma determinada mutação ou patologia da DLFT. Finalmente, nossos resultados corroboram a necessidade de se desenvolver biomarcadores específicos para a DFTvc, não baseados no comprometimento da memória episódica e na ausência de atrofia medial temporal.

Considerações finais

Os dois estudos permitiram identificar que a relação entre a memória episódica e seus correlatos neurais pode ser moldada por fatores extrínsecos e intrínsecos.

Primeiramente, o nível educacional parece exercer um papel na relação hipocampo-memória episódica de forma que, quanto maior a escolaridade, maior é a correlação entre o volume do hipocampo e o desempenho na evocação tardia da BCB. Esse achado foi replicado em uma população de idosos saudáveis sem comprometimento cognitivo, publicado recentemente (O'Shea et al., 2018), sugerindo que esse resultado parece ser generalizável. Porém, essa associação entre nível educacional e reserva cognitiva pode não ser linear (Bertola et al., 2019a). Além disso, o caráter transversal dos estudos não permite inferir relação causal, de forma que existem pelo menos duas hipóteses para esses achados: (i) pessoas já nascem com hipocampos maiores e por isso alcançam maior nível intelectual e consequentemente têm melhor memória, (ii) o estímulo cognitivo adquirido na escola permite o desenvolvimento de mais conexões hipocampais, aumentando o seu volume e levando a melhor desempenho em testes de memória episódica. Essa última hipótese pode ser corroborada por estudos que mostram que o hipocampo pode aumentar de volume se exposto a estímulos cognitivos. Um estudo mostrou que o volume dos hipocampos de estudantes de Medicina aumentou no período de seis meses de estudos intensos para a preparação para a prova de título (Draganski et al., 2006). Porém, o exato mecanismo pelo qual o nível educacional pode eventualmente aumentar o papel do hipocampo na memória episódica deverá ser elucidado com estudos longitudinais de RM funcional avaliando a conectividade hipocampal antes e após algum tempo de escolarização.

Por fim, condições neurodegenerativas podem comprometer a memória episódica afetando os hipocampos e esses déficits parecem não ser totalmente explicados por disfunção executiva. Pacientes com DFTvc com perfil amnésico têm atrofia na ínsula esquerda, cerebelo e polo frontal esquerdo quando comparados aos DA, também amnésicos. Isso sugere que, além dos hipocampos, outras regiões parecem estar envolvidas no déficit mnésico da DFTvc, chamando atenção para o possível papel de estruturas extra-hipocampais como a ínsula e o cerebelo na memória episódica nessas situações.

Estudar como diferentes aspectos, ambientais e intrínsecos, podem interferir na relação entre a memória episódica e seus correlatos neurais pode ajudar a revelar importantes formas de prevenção do declínio de memória causado por doenças degenerativas. Além disso, o estudo de

pacientes com lesões cerebrais e déficit de memória associado fornece informações úteis para o estudo das bases neurobiológicas da memória episódica.

Conclusões

Podemos concluir que um aspecto extrínseco, o nível educacional, e um aspecto intrínseco, a presença de doenças neurodegenerativas, no caso DA e DFTvc, podem modular a relação entre a memória episódica e seus correlatos neurais. Nossos resultados sugerem que o nível educacional exerce um papel moderador na relação entre o hipocampo e a memória episódica, de forma que, quanto mais tempo um indivíduo passa na escola formal, mais forte é a correlação entre o volume do hipocampo e a memória episódica. Além disso, identificamos também que a DA e a DFTvc, de acordo com seus padrões distintos de atrofia, podem afetar a memória episódica independente da disfunção executiva, chamando a atenção para o papel de estruturas extra-hipocampais, como o cerebelo e a ínsula, na memória episódica.

Referências

2013. <https://nifti.nih.gov/>. (Accessed August, 11th 2019).

Adolphs, R., 2010. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci* 1191, 42-61.

Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T.W., Tranel, D., Schyns, P., Damasio, A.R., 2005. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature* 433(7021), 68-72.

Aggleton, J.P., Brown, M.W., 1999. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 22(3), 425-444; discussion 444-489.

Amanatkar, H.R., Papagiannopoulos, B., Grossberg, G.T., 2017. Analysis of recent failures of disease modifying therapies in Alzheimer's disease suggesting a new methodology for future studies. *Expert Rev Neurother* 17(1), 7-16.

APA, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed, Arlington, VA.

Arenaza-Urquijo, E.M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., Desgranges, B., Bartrés-Faz, D., Eustache, F., Chételat, G., 2013. Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *NeuroImage*. 83, 450-457.

Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11(6 Pt 1), 805-821.

Bahia, V.S., Takada, L.T., Deramecourt, V., 2013. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: a review. *Dement Neuropsychol* 7(1), 19-26.

Balthazar, M.L.F., Yasuda, C.L., Cendes, F., Damasceno, B.P., 2010. Learning, retrieval, and recognition are compromised in aMCI and mild AD: Are distinct episodic memory processes mediated by the same anatomical structures? *J Int Neuropsychol Soc* 16, 205-209.

Bartrés-Faz, D., Solé-Padullés, C., Junqué, C., Rami, L., Bosch, B., Bargalló, N., Falcón, C., Sánchez-Valle, R., Molinuevo, J.L., 2009. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol* 80(2), 256-259.

Beato, R.G., Nitrini, R., Formigoni, A.P., Caramelli, P., 2007. Brazilian version of the frontal assessment battery (FAB): preliminary data on administration to healthy elderly. *Dement Neuropsychol* 1, 59-65.

Bellander, M., Berggren, R., Martensson, J., Brehmer, Y., Wenger, E., Li, T.Q., Bodammer, N.C., Shing, Y.L., Werkle-Bergner, M., Lovden, M., 2016. Behavioral correlates of changes in hippocampal gray matter structure during acquisition of foreign vocabulary. *Neuroimage* 131, 205-213.

- Bendlin, B.B., Fitzgerald, M.E., Ries, M.L., Xu, G., Kastman, E.K., Thiel, B.W., Rowley, H.A., Lazar, M., Alexander, A.L., Johnson, S.C., 2010. White matter in aging and cognition: a cross-sectional study of microstructure in adults aged eighteen to eighty-three. *Dev Neuropsychol* 35(3), 257-277.
- Bertola, L., Avila, R.T., Bicalho, M.A.C., Malloy-Diniz, L.F., 2019a. Semantic memory, but not education or intelligence, moderates cognitive aging: a cross-sectional study. *Braz J Psychiatry*.
- Bertola, L., Wei-Ming Watson, C., Avila, J.F., Zahodne, L.B., Angevaere, M., Schupf, N., Manly, J.J., 2019b. Predictors of Episodic Memory Performance Across Educational Strata: Multiple-Group Comparisons. *J Int Neuropsychol Soc* 25(9), 901-909.
- Bertoux, M., de Souza, L.C., Corlier, F., Lamari, F., Bottlaender, M., Dubois, B., Sarazin, M., 2014. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 75(7), 582-588.
- Bertoux, M., de Souza, L.C., O'Callaghan, C., Greve, A., Sarazin, M., Dubois, B., Hornberger, M., 2016a. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? *J Alzheimers Dis* 49(4), 1065-1074.
- Bertoux, M., Flanagan, E.C., Hobbs, M., Ruiz-Tagle, A., Delgado, C., Miranda, M., Ibanez, A., Slachevsky, A., Hornberger, M., 2018. Structural Anatomical Investigation of Long-Term Memory Deficit in Behavioral Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis* 62(4), 1887-1900.
- Bertoux, M., Ramanan, S., Slachevsky, A., Wong, S., Henriquez, F., Musa, G., Delgado, C., Flanagan, E., Bottlaender, M., Sarazin, M., Hornberger, M., Dubois, B., 2016b. So Close Yet So Far: Executive Contribution to Memory Processing in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis* 54(3), 1005-1014.
- Bhattacharyya, K.B., 2017. James Wenceslaus Papez, His Circuit, and Emotion, *Ann Indian Acad Neurol*. pp. 207-210.
- Birdsill, A.C., Kosciak, R.L., Jonaitis, E.M., Johnson, S.C., Okonkwo, O.C., Hermann, B.P., Larue, A., Sager, M.A., Bendlin, B.B., 2014. Regional white matter hyperintensities: aging, Alzheimer's disease risk, and cognitive function. *Neurobiol Aging*. 35(4), 769-776.
- Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E.M., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., Solé-Padullés, C., Sánchez-Valle, R., Bargalló, N., Falcón, C., Molinuevo, J.L., 2010. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 46(4), 451-461.
- Bottiroli, S., Cavallini, E., Vecchi, T., 2008. Long-term effects of memory training in the elderly: a longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr* 47(2), 277-289.
- Brucki, S.M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P.H., Okamoto, I.H., 2003. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 61, 777-781.
- Budson, A.E., Price, B.H., 2005. Memory dysfunction. *N Engl J Med* 352(7), 692-699.

Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I.R., Moscovitch, M., 2008. Parietal Cortex and Episodic Memory: An Attentional Account. *Nat Rev Neurosci* 9(8), 613-625.

Cai, Y., An, S.S., Kim, S., 2015. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin Interv Aging* 10, 1163-1172.

Caramelli, P., Barbosa, M.T., Sakurai, E., dos Santos, E.L., Beato, R.G., Machado, J.C.B., Guimarães, H.C., Teixeira, A.L., 2011. The Pietà study. Epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté (MG), Brazil. Methods and baseline cohort characteristics. *Arq Neuropsiquiatr* 69(4), 579-584.

Caramelli, P., Poissant, A., Gauthier, S., Bellavance, A., Gauvreau, D., Lecours, A.R., Joanette, Y., 1997. Educational level and neuropsychological heterogeneity in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11(1), 9-15.

Carthery-Goulart, M.T., Caramelli, P., 2012. Amnesia e Outros Transtornos de Memória, *Neurologia Cognitiva e do Comportamento*. Revinter, Rio de Janeiro, pp. 87-98.

Chen, X.Q., Mobley, W.C., 2019. Exploring the Pathogenesis of Alzheimer Disease in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Converging Insights From Alternative Hypotheses. *Front Neurosci* 13, 446.

Chen, Y., Kumfor, F., Landin-Romero, R., Irish, M., Hodges, J.R., Piguet, O., 2018. Cerebellar atrophy and its contribution to cognition in frontotemporal dementias. *Ann Neurol* 84(1), 98-109.

Crutch, S.J., Schott, J.M., Rabinovici, G.D., Murray, M., Snowden, J.S., van der Flier, W.M., Dickerson, B.C., Vandenberghe, R., Ahmed, S., Bak, T.H., Boeve, B.F., Butler, C., Cappa, S.F., Ceccaldi, M., de Souza, L.C., Dubois, B., Felician, O., Galasko, D., Graff-Radford, J., Graff-Radford, N.R., Hof, P.R., Krolak-Salmon, P., Lehmann, M., Magnin, E., Mendez, M.F., Nestor, P.J., Onyike, C.U., Pelak, V.S., Pijnenburg, Y., Primativo, S., Rossor, M.N., Ryan, N.S., Scheltens, P., Shakespeare, T.J., Suarez Gonzalez, A., Tang-Wai, D.F., Yong, K.X.X., Carrillo, M., Fox, N.C., 2017. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement* 13(8), 870-884.

Davis, S.W., Szymanski, A., Boms, H., Fink, T., Cabeza, R., 2019. Cooperative contributions of structural and functional connectivity to successful memory in aging. *Netw Neurosci* 3(1), 173-194.

de Paula, J.J., Bertola, L., Avila, R.T., Moreira, L., Coutinho, G., de Moraes, E.N., Bicalho, M.A., Nicolato, R., Diniz, B.S., Malloy-Diniz, L.F., 2013. Clinical applicability and cutoff values for an unstructured neuropsychological assessment protocol for older adults with low formal education. *PLoS One* 8(9), e73167.

de Souza, L.C., Bertoux, M., Funkiewiez, A., Samri, D., Azuar, C., Habert, M., Kas, A., Lamari, F., Sarazin, M., Dubois, B., 2013. Frontal presentation of Alzheimer's disease: a series of patients with biological evidence by CSF biomarkers. *Dementia & Neuropsychologia* 7(1), 66-74.

de Souza, L.C., Chupin, M., Bertoux, M., Lehericy, S., Dubois, B., Lamari, F., Le Ber, I., Bottlaender, M., Colliot, O., Sarazin, M., 2013. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J Alzheimers Dis* 36(1), 57-66.

de Souza, L.C., Corlier, F., Habert, M.O., Uspenskaya, O., Maroy, R., Lamari, F., Chupin, M., Lehericy, S., Colliot, O., Hahn-Barma, V., Samri, D., Dubois, B., Bottlaender, M., Sarazin, M., 2011. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain* 134(Pt 7), 2036-2043.

Deeb, W., Salvato, B., Almeida, L., Foote, K.D., Amaral, R., Germann, J., Rosenberg, P.B., Tang-Wai, D.F., Wolk, D.A., Burke, A.D., Salloway, S., Sabbagh, M.N., Chakravarty, M.M., Smith, G.S., Lyketsos, C.G., Lozano, A.M., Okun, M.S., 2019. Fornix-Region Deep Brain Stimulation-Induced Memory Flashbacks in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 381(8), 783-785.

Dehaene, S., Cohen, L., Morais, J., Kolinsky, R., 2015. Illiterate to literate: behavioural and cerebral changes induced by reading acquisition. *Nature Reviews Neuroscience*. 16, 234-244.

Dehaene, S., Pegado, F., Braga, L.W., Ventura, P., Nunes-Filho, G., Jobert, A., Dehaene-Lambertz, G., Kolinsky, R., Morais, J., Cohen, L., 2010. How Learning to Read Changes the Cortical Networks for Vision and Language. *Science*. 330, 1359-1364.

Dermody, N., Hornberger, M., Piguet, O., Hodges, J.R., Irish, M., 2016. Prospective Memory Impairments in Alzheimer's Disease and Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Clinical and Neural Correlates. *J Alzheimers Dis* 50(2), 425-441.

Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31(3), 968-980.

Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H.G., Winkler, J., Büchel, C., May, A., 2006. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 26(23), 6314-6317.

Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Cummings, J.L., Dekosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N.C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G.A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Sarazin, M., de Souza, L.C., Stern, Y., Visser, P.J., Scheltens, P., 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 9(11), 1118-1127.

Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K., DeKosky, S.T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G.B., Fox, N.C., Galasko, D., Habert, M.O., Jicha, G.A., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici, G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L.C., Vellas, B., Visser, P.J., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P., Cummings, J.L., 2014. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13, 614-629.

Ehrenberg, A.J., Suemoto, C.K., Franca Resende, E.P., Petersen, C., Leite, R.E.P., Rodriguez, R.D., Ferretti-Rebustini, R.E.L., You, M., Oh, J., Nitrini, R., Pasqualucci, C.A., Jacob-Filho, W., Kramer, J.H., Gatchel, J.R., Grinberg, L.T., 2018. Neuropathologic Correlates of Psychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 66(1), 115-126.

Eysenck, M.W., Keane, M.T., 2005. *Cognitive Psychology : A Student's Handbook*, illustrated ed. Taylor & Francis.

Farfel, J.M., Nitrini, R., Suemoto, C.K., Grinberg, L.T., Ferretti, R.E.L., Leite, R.E.P., Tampellini, E., Tampellini E Fau - Lima, L., Farias, D.S., Neves, R.C., Rodriguez, R.D., Menezes, P.R., Fregni, F., Bennett, D.A., Pasqualucci, C.A., Jacob Filho, W., 2013. Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. *Neurology*. 81(7), 650-657.

Fernandez-Cabello, S., Valls-Pedret, C., Schurz, M., Vidal-Pineiro, D., Sala-Llonch, R., Bargallo, N., Ros, E., Bartres-Faz, D., 2016. White matter hyperintensities and cognitive reserve during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging study in cognitively normal older adults. *Neurobiol Aging*. 48, 23-33.

Fernandez-Matarrubia, M., Matias-Guiu, J.A., Cabrera-Martin, M.N., Moreno-Ramos, T., Valles-Salgado, M., Carreras, J.L., Matias-Guiu, J., 2017. Episodic Memory Dysfunction in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Clinical And FDG-PET Study. *J Alzheimers Dis* 57(4), 1251-1264.

Ferri, C.P., Jacob, K.S., 2017. Dementia in low-income and middle-income countries: Different realities mandate tailored solutions. *PLoS Med* 14(3), e1002271.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198.

Frisch, S., Dukart, J., Vogt, B., Horstmann, A., Becker, G., Villringer, A., Barthel, H., Sabri, O., Muller, K., Schroeter, M.L., 2013. Dissociating memory networks in early Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration - a combined study of hypometabolism and atrophy. *PLoS One* 8(2), e55251.

Froming, K., Levy, M., Schaffer, S., Ekman, P., 2006. The comprehensive affect testing system. Psychology Software, Inc.

Giannini, L.A.A., Irwin, D.J., McMillan, C.T., Ash, S., Rascovsky, K., Wolk, D.A., Van Deerlin, V.M., Lee, E.B., Trojanowski, J.Q., Grossman, M., 2017. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. *Neurology* 88(24), 2276-2284.

Gorno-Tempini, M.L., Brambati, S.M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N.F., Marcone, A., Perani, D., Garibotto, V., Cappa, S.F., Miller, B.L., 2008. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 71(16), 1227-1234.

Grinberg, L.T., Rub, U., Ferretti, R.E., Nitrini, R., Farfel, J.M., Polichiso, L., Gierga, K., Jacob-Filho, W., Heinsen, H., 2009. The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes

before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset? *Neuropathol Appl Neurobiol* 35(4), 406-416.

Guerreiro, R., Hardy, J., 2014. Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 11(4), 732-737.

Guimarães, H.C., Fialho, P.P.A., Carvalho, V.A., dos Santos, E.L., Caramelli, P., 2009. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. *Dement Neuropsychol* 3(4), 321-326.

Harper, L., Fumagalli, G.G., Barkhof, F., Scheltens, P., O'Brien, J.T., Bouwman, F., Burton, E.J., Rohrer, J.D., Fox, N.C., Ridgway, G.R., Schott, J.M., 2016. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain* 139(Pt 4), 1211-1225.

Heilig, R., Eckenberg, R., Petit, J.L., Fonknechten, N., Da Silva, C., Cattolico, L., Levy, M., Barbe, V., de Berardinis, V., Ureta-Vidal, A., Pelletier, E., Vico, V., Anthouard, V., Rowen, L., Madan, A., Qin, S., Sun, H., Du, H., Pepin, K., Artiguenave, F., Robert, C., Cruaud, C., Bruls, T., Jaillon, O., Friedlander, L., Samson, G., Brottier, P., Cure, S., Segurens, B., Aniere, F., Samain, S., Crespeau, H., Abbasi, N., Aiach, N., Boscus, D., Dickhoff, R., Dors, M., Dubois, I., Friedman, C., Gouyvenoux, M., James, R., Mairey-Estrada, B., Mangenot, S., Martins, N., Menard, M., Oztas, S., Ratcliffe, A., Shaffer, T., Trask, B., Vacherie, B., Bellemere, C., Belser, C., Besnard-Gonnet, M., Bartol-Mavel, D., Boutard, M., Briez-Silla, S., Combette, S., Dufosse-Laurent, V., Ferron, C., Lechaplais, C., Louesse, C., Muselet, D., Magdelenat, G., Pateau, E., Petit, E., Sirvain-Trukniewicz, P., Trybou, A., Vega-Czarny, N., Bataille, E., Bluet, E., Bordelais, I., Dubois, M., Dumont, C., Guerin, T., Haffray, S., Hammadi, R., Muanga, J., Pellouin, V., Robert, D., Wunderle, E., Gauguier, G., Roy, A., Sainte-Marthe, L., Verdier, J., Verdier-Discalca, C., Hillier, L., Fulton, L., McPherson, J., Matsuda, F., Wilson, R., Scarpelli, C., Gyapay, G., Wincker, P., Saurin, W., Quetier, F., Waterston, R., Hood, L., Weissenbach, J., 2003. The DNA sequence and analysis of human chromosome 14. *Nature* 421(6923), 601-607.

Herrera Jr, E., Caramelli, P., Silveira, A.S.B., Nitrini, R., 2002. Epidemiological survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alz Dis Assoc Disord* 16, 103-108.

Hippius, H., Neundörfer, G., 2003. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 5(1), 101-108.

Hoening, M.C., Bischof, G.N., Hammes, J., Faber, J., Fliessbach, K., van Eimeren, T., Drzezga, A., 2017. Tau pathology and cognitive reserve in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 57, 1-7.

Hornberger, M., Piguet, O., 2012. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain* 135(Pt 3), 678-692.

Hornberger, M., Wong, S., Tan, R., Irish, M., Piguet, O., Kril, J., Hodges, J.R., Halliday, G., 2012. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 135(Pt 10), 3015-3025.

Hulstaert, F., Blennow, K., Ivanoiu, A., Schoonderwaldt, H.C., Riemenschneider, M., De Deyn, P.P., Baner, C., Cras, P., Wiltfang, J., Mehta, P.D., Iqbal, K., Pottel, H., Vanmechelen, E.,

Vanderstichele, H., 1999. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52(8), 1555-1562.

Irish, M., Devenney, E., Wong, S., Dobson-Stone, C., Kwok, J.B., Piguet, O., Hodges, J.R., Hornberger, M., 2013. Neural substrates of episodic memory dysfunction in behavioural variant frontotemporal dementia with and without C9ORF72 expansions. *Neuroimage Clin* 2, 836-843.

Irish, M., Piguet, O., Hodges, J.R., Hornberger, M., 2014. Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 35(4), 1422-1435.

Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B., Holtzman, D.M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J.L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K.P., Rowe, C.C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H.M., Sperling, R., 2018. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 14(4), 535-562.

Jenkinson, M., Beckmann, C.F., Behrens, T.E., Woolrich, M.W., Smith, S.M., 2012. FSL. *Neuroimage* 62(2), 782-790.

Kaup, A.R., Simonsick, E.M., Harris, T.B., Satterfield, S., Metti, A.L., Ayonayon, H.N., Rubin, S.M., Yaffe, K., 2014. Older adults with limited literacy are at increased risk for likely dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(7), 900-906.

Klein, E., Willmes, K., Bieck, S.M., Bloechle, J., Moeller, K., 2018. White matter neuro-plasticity in mental arithmetic: Changes in hippocampal connectivity following arithmetic drill training. *Cortex*.

Krell-Roesch, J., Vemuri, P., Pink, A., Roberts, R.O., Stokin, G.B., Mielke, M.M., Christianson, T.J., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Kremers, W.K., Geda, Y.E., 2017. Association Between Mentally Stimulating Activities in Late Life and the Outcome of Incident Mild Cognitive Impairment, With an Analysis of the APOE ϵ 4 Genotype. *JAMA Neurol* 74(3), 332-338.

Krumm, S., Kivisaari, S.L., Monsch, A.U., Reinhardt, J., Ulmer, S., Stippich, C., Kressig, R.W., Taylor, K.I., 2017. Parietal lobe critically supports successful paired immediate and single-item delayed memory for targets. *Neurobiol Learn Mem* 141, 53-59.

La Joie, R., Perrotin, A., Barre, L., Hommet, C., Mezenge, F., Ibazizene, M., Camus, V., Abbas, A., Landeau, B., Guilloteau, D., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., Chetelat, G., 2012. Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and beta-amyloid (A β) load in Alzheimer's disease dementia. *J Neurosci* 32(46), 16265-16273.

Lanata, S.C., Miller, B.L., 2016. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(5), 501-511.

Machado, T.H., Fichman, H.C., Santos, E.L., Carvalho, V.A., Fialho, P.P., Koenig, A.M., Fernandes, C.S., Lourenco, R.A., Paradela, E.M.P., Caramelli, P., 2009. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dement Neuropsychol* 3(1), 55-60.

Magalhães, C.A., Figueiró, M., Fraga, V.G., Mateo, E.C., Toledo, A.A.S.F., Carvalho, M.d.G., Caramelli, P., Gomes, K.B., 2015. Cerebrospinal fluid biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. *J Bras Patol Med Lab* 51(6), 376-382.

Maguire, E.A., Valentine, E.R., Wilding, J.M., Kapur, N., 2003. Routes to remembering: the brains behind superior memory. *Nat Neurosci* 6(1), 90-95.

Martensson, J., Eriksson, J., Bodammer, N.C., Lindgren, M., Johansson, M., Nyberg, L., Lovden, M., 2012. Growth of language-related brain areas after foreign language learning. *Neuroimage* 63(1), 240-244.

Matthews, B.R., 2015. Memory dysfunction. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry), 613-626.

McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3), 263-269.

Mesulam, M.M., Rogalski, E.J., Wieneke, C., Hurley, R.S., Geula, C., Bigio, E.H., Thompson, C.K., Weintraub, S., 2014. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol* 10(10), 554-569.

Mortimer, J.A., Snowden, D.A., Markesbery, W.R., 2003. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 25(5), 671-679.

Mungas, D., Reed, B.R., Farias, S.T., Decarli, C., 2009. Age and education effects on relationships of cognitive test scores with brain structure in demographically diverse older persons. *Psychol Aging* 24(1), 116-128.

Murray, A.D., McNeil, C.J., Salarirad, S., Whalley, L.J., Staff, R.T., 2014. Early life socioeconomic circumstance and late life brain hyperintensities--a population based cohort study. *PLoS One* 9(2), e88969.

Murray, A.D., Staff, R.T., McNeil, C.J., Salarirad, S., Ahearn, T.S., Mustafa, N., Whalley, L.J., 2011. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain* 134(Pt 12), 3687-3696.

Ng, K.P., Pascoal, T.A., Mathotaarachchi, S., Therriault, J., Kang, M.S., Shin, M., Guiot, M.C., Guo, Q., Harada, R., Comley, R.A., Massarweh, G., Soucy, J.P., Okamura, N., Gauthier, S., Rosa-Neto, P., 2017. Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces (18)F-THK5351 uptake in the human brain. *Alzheimers Res Ther* 9(1), 25.

Nitrini, R., Bottino, C.M., Alcala, C., Custodio Capunay, N.S., Ketzoian, C., Llibre Rodriguez, J.J., Maestre, G.E., Ramos-Cerqueira, A.T.A., Caramelli, P., 2009. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr.* 21(4), 622-630.

Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera, E., Jr., Charchat-Fichman, H., Porto, C.S., 2005. Performance in Luria's fist-edge-palm test according to educational level. *Cogn Behav Neurol.* 18(4), 211-214.

Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera Junior, E., Porto, C., Charchat-Fichman, H., Carthery, M., Takada, L., Lima, E., 2004. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc* 10, 634-638.

Norton, S., Matthews, F.E., Barnes, D.E., Yaffe, K., Brayne, C., 2014. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* . 13(8), 788-794.

Nyberg, L., Cabeza, R., Tulving, E., 1996. PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychon Bull Rev* 3(2), 135-148.

O'Shea, D.M., Langer, K., Woods, A.J., Porges, E.C., Williamson, J.B., O'Shea, A., Cohen, R.A., 2018. Educational Attainment Moderates the Association Between Hippocampal Volumes and Memory Performances in Healthy Older Adults. *Front Aging Neurosci* 10, 361.

Opdebeeck, C., Martyr, A., Clare, L., 2016. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 23(1), 40-60.

Ossenkoppele, R., Jansen, W.J., Rabinovici, G.D., Knol, D.L., van der Flier, W.M., van Berckel, B.N., Scheltens, P., Visser, P.J., Verfaillie, S.C., Zwan, M.D., Adriaanse, S.M., Lammertsma, A.A., Barkhof, F., Jagust, W.J., Miller, B.L., Rosen, H.J., Landau, S.M., Villemagne, V.L., Rowe, C.C., Lee, D.Y., Na, D.L., Seo, S.W., Sarazin, M., Roe, C.M., Sabri, O., Barthel, H., Koglin, N., Hodges, J., Leyton, C.E., Vandenberghe, R., van Laere, K., Drzezga, A., Forster, S., Grimmer, T., Sanchez-Juan, P., Carril, J.M., Mok, V., Camus, V., Klunk, W.E., Cohen, A.D., Meyer, P.T., Hellwig, S., Newberg, A., Frederiksen, K.S., Fleisher, A.S., Mintun, M.A., Wolk, D.A., Nordberg, A., Rinne, J.O., Chetelat, G., Lleo, A., Blesa, R., Fortea, J., Madsen, K., Rodrigue, K.M., Brooks, D.J., 2015a. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *Jama* 313(19), 1939-1949.

Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y.A., Perry, D.C., Cohn-Sheehy, B.I., Scheltens, N.M., Vogel, J.W., Kramer, J.H., van der Vlies, A.E., Joie, R.L., Rosen, H.J., van der Flier, W.M., Grinberg, L.T., Rozemuller, A.J., Huang, E.J., van Berckel, B.N., Miller, B.L., Barkhof, F., Jagust, W.J., Scheltens, P., Seeley, W.W., Rabinovici, G.D., 2015b. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 138(Pt 9), 2732-2749.

Papez, J.W., 1937. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry.* 38(4), 725–743.

Park, D.C., Reuter-Lorenz, P., 2009. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annu Rev Psychol.* 60, 173-196.

Pascoal, T.A., Mathotaarachchi, S., Shin, M., Benedet, A.L., Mohades, S., Wang, S., Beaudry, T., Kang, M.S., Soucy, J.P., Labbe, A., Gauthier, S., Rosa-Neto, P., 2017. Synergistic interaction between amyloid and tau predicts the progression to dementia. *Alzheimers Dement* 13(6), 644-653.

Pennington, C., Hodges, J.R., Hornberger, M., 2011. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* 24(2), 261-268.

Persson, N., Ghisletta, P., Dahle, C.L., Bender, A.R., Yang, Y., Yuan, P., Daugherty, A.M., Raz, N., 2016. Regional brain shrinkage and change in cognitive performance over two years: The bidirectional influences of the brain and cognitive reserve factors. *Neuroimage* 126, 15-26.

Pfeffer, R.I., Kurosaki, T.T., Harrah, C.H., Chance, J.M., S, F., 1982. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 37, 323-329.

Power, M.C., Su, D., Wu, A., Reid, R.I., Jack, C.R., Knopman, D.S., Coresh, J., Huang, J., Kantarci, K., Sharrett, A.R., Gottesman, R.G., Griswold, M.E., Mosley, T.H., 2019. Association of white matter microstructural integrity with cognition and dementia. *Neurobiol Aging* 83, 63-72.

R Core Team, 2013. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria., pp. URL <http://www.R-project.org/>.

Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., Mendez, M.F., Kramer, J.H., Neuhaus, J., van Swieten, J.C., Seelaar, H., Dopper, E.G., Onyike, C.U., Hillis, A.E., Josephs, K.A., Boeve, B.F., Kertesz, A., Seeley, W.W., Rankin, K.P., Johnson, J.K., Gorno-Tempini, M.L., Rosen, H., Prioleau-Latham, C.E., Lee, A., Kipps, C.M., Lillo, P., Piguet, O., Rohrer, J.D., Rossor, M.N., Warren, J.D., Fox, N.C., Galasko, D., Salmon, D.P., Black, S.E., Mesulam, M., Weintraub, S., Dickerson, B.C., Diehl-Schmid, J., Pasquier, F., Deramecourt, V., Lebert, F., Pijnenburg, Y., Chow, T.W., Manes, F., Grafman, J., Cappa, S.F., Freedman, M., Grossman, M., Miller, B.L., 2011. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134(Pt 9), 2456-2477.

Resende, E.P.F., Llibre Guerra, J.J., Miller, B.L., 2019. Health and Socioeconomic Inequities as Contributors to Brain Health. *JAMA Neurol*.

Resende, E.P.F., Tovar-Moll, F.F., Ferreira, F.M., Bramati, I., de Souza, L.C., Carmona, K.C., Guimaraes, H.C., Carvalho, V.A., Barbosa, M.T., Caramelli, P., 2017. Integrity of white matter structure is related to episodic memory performance in the low-educated elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 75(11), 778-784.

Resende, E.P.F., Tovar-Moll, F.F., Ferreira, F.M., Bramati, I., de Souza, L.C., Carmona, K.C., Guimaraes, H.C., Carvalho, V.A., Barbosa, M.T., Caramelli, P., 2018. White Matter Microstructure in Illiterate and Low-Literate Elderly Brazilians: Preliminary Findings. *Cogn Behav Neurol* 31(4), 193-200.

Ridley, R.M., Baker, H.F., 1997. Evidence for a specific information processing deficit in monkeys with lesions of the septo-hippocampal system. *Cortex* 33(1), 167-176.

Rodrigues, G.S., Jaeger, A., 2018. The use of experimental tasks for the study of episodic memory. *Ciências & Cognição* 23, 80-90.

- Roe, C.M., Mintun, M.A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E.A., Morris, J.C., 2008. Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch Neurol* 65(11), 1467-1471.
- Saczynski, J.S., Rebok, G.W., Whitfield, K.E., Plude, D.L., 2007. Spontaneous production and use of mnemonic strategies in older adults. *Exp Aging Res* 33(3), 273-294.
- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., Cruz de Souza, L., Hugonot-Diener, L., Garnero, L., Lehéricy, S., Chupin, M., Dubois, B., 2010. The Amnestic Syndrome of Hippocampal type in Alzheimer's Disease: An MRI Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 22, 285-294.
- Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M.A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R., Alberts, M.J., et al., 1993. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43(8), 1467-1472.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K.E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R.L., Sackeim, H.A., Stern, Y., 2003. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage*. 19(3), 1215-1227.
- Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förchler, A., Berthele, A., Hoshi, M., Ilg, R., Schmid, V.J., Zimmer, C., Hemmer, B., Mühlau, M., 2012. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 59(4), 3774-3783.
- Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 20, 11-21.
- Seelaar, H., Kamphorst, W., Rosso, S.M., Azmani, A., Masdjedi, R., de Koning, I., Maat-Kievit, J.A., Anar, B., Donker Kaat, L., Breedveld, G.J., Dooijes, D., Rozemuller, J.M., Bronner, I.F., Rizzu, P., van Swieten, J.C., 2008. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 71(16), 1220-1226.
- Seeley, W.W., Crawford, R.K., Zhou, J., Miller, B.L., Greicius, M.D., 2009. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron* 62(1), 42-52.
- Sexton, C.E., Mackay, C.E., Lonie, J.A., Bastin, M.E., Terriere, E., O'Carroll, R.E., Ebmeier, K.P., 2010. MRI correlates of episodic memory in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Psychiatry Res* 184(1), 57-62.
- Sidhu, M.K., Stretton, J., Winston, G.P., Bonelli, S., Centeno, M., Vollmar, C., Symms, M., Thompson, P.J., Koepp, M.J., Duncan, J.S., 2013. A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy. *Brain* 136(Pt 6), 1868-1888.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., Bosch, B., Villar, A., Bargalló, N., Jurado, M.A., Barrios, M., Molinuevo, J.L., 2009. Brain structure and

function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 30(7), 1114-1124.

Springer, M.V., McIntosh, A.R., Winocur, G., Grady, C.L., 2005. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology* 19(2), 181-192.

Squire, L.R., 2009. Memory and Brain Systems: 1969–2009. *J Neurosci* 29(41), 12711-12716.

Staff, R.T., Murray, A.D., Ahearn, T.S., Mustafa, N., Fox, H.C., Whalley, L.J., 2012. Childhood socioeconomic status and adult brain size: childhood socioeconomic status influences adult hippocampal size. *Ann Neurol* 71(5), 653-660.

Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., Robinson, R.G., 1992. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4(2), 134-139.

Stern, Y., 2012. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 11(11), 1006-1012.

Stern, Y., 2016. An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav.*

Stern, Y., Alexander, G.E., Prohovnik, I., Mayeux, R., 1992. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 32(3), 371-375.

Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E.M., Bartres-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W.S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., 2018. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement.*

Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T.K., Tang, M.X., Wilder, D., Mayeux, R., 1994. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 271(13), 1004-1010.

Stone, V.E., Baron-Cohen, S., Knight, R.T., 1998. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 10(5), 640-656.

Supekar, K., Swigart, A.G., Tenison, C., Jolles, D.D., Rosenberg-Lee, M., Fuchs, L., Menon, V., 2013. Neural predictors of individual differences in response to math tutoring in primary-grade school children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(20), 8230-8235.

Takada, L.T., 2015. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol* 9(3), 219-229.

Tanzi, R.E., Gusella, J.F., Watkins, P.C., Bruns, G.A., St George-Hyslop, P., Van Keuren, M.L., Patterson, D., Pagan, S., Kurnit, D.M., Neve, R.L., 1987. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 235(4791), 880-884.

Taubert, M., Villringer, A., Ragert, P., 2012. Learning-related gray and white matter changes in humans: an update. *Neuroscientist* 18(4), 320-325.

Theofilas, P., Ehrenberg, A.J., Nguy, A., Thackrey, J.M., Dunlop, S., Mejia, M.B., Alho, A.T., Paraizo Leite, R.E., Rodriguez, R.D., Suemoto, C.K., Nascimento, C.F., Chin, M., Medina-Cleghorn, D., Cuervo, A.M., Arkin, M., Seeley, W.W., Miller, B.L., Nitrini, R., Pasqualucci, C.A., Filho, W.J., Rueb, U., Neuhaus, J., Heinsen, H., Grinberg, L.T., 2018. Probing the correlation of neuronal loss, neurofibrillary tangles, and cell death markers across the Alzheimer's disease Braak stages: a quantitative study in humans. *Neurobiol Aging* 61, 1-12.

Tulving, E., 2002. Episodic memory: from mind to brain. *Annu. Rev. Psychol* 53, 1-25. UNESCO,

2016. 50TH ANNIVERSARY OF INTERNATIONAL LITERACY DAY: Literacy rates are on the rise but millions remain illiterate, September 16 ed., pp. 1-10.

Valenzuela, M.J., Sachdev, P., 2006. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 36(4), 441-454.

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.

Vaque-Alcazar, L., Sala-Llonch, R., Valls-Pedret, C., Vidal-Pineiro, D., Fernandez-Cabello, S., Bargallo, N., Ros, E., Bartres-Faz, D., 2016. Differential age-related gray and white matter impact mediates educational influence on elders' cognition. *Brain Imaging Behav.*(1931-7565 (Electronic)).

Vemuri, P., Lesnick, T.G., Przybelski, S.A., Machulda, M., Knopman, D.S., Mielke, M.M., Roberts, R.O., Geda, Y.E., Rocca, W.A., Petersen, R.C., Jack, C.R., 2014. Association of lifetime intellectual enrichment with cognitive decline in the older population. *JAMA Neurol* 71(8), 1017-1024.

Viana, J.N.M., Vickers, J.C., Cook, M.J., Gilbert, F., 2017. Currents of memory: recent progress, translational challenges, and ethical considerations in fornix deep brain stimulation trials for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 56, 202-210.

Vuoksima, E., Panizzon, M.S., Chen, C.H., Eyler, L.T., Fennema-Notestine, C., Fiecas, M.J., Fischl, B., Franz, C.E., Grant, M.D., Jak, A.J., Lyons, M.J., Neale, M.C., Thompson, W.K., Tsuang, M.T., Xian, H., Dale, A.M., Kremen, W.S., 2013. Cognitive reserve moderates the association between hippocampal volume and episodic memory in middle age. *Neuropsychologia* 51(6), 1124-1131.

Walhovd, K.B., Krogstad, S.K., Amlie, I.K., Bartsch, H., Bjørnerud, A., Due-Tønnessen, P., Grydeland, H., Hagler, D.J., Håberg, A.K., Kremen, W.S., Ferschmann, L., Nyberg, L., Panizzon, M.S., Rohani, D.A., Skranes, J., Storsve, A.B., Sølvsnes, A.E., Tamnes, C.K., Thompson, W.K., Reuter, C., Dale, A.M., Fjell, A.M., 2016. Neurodevelopmental origins of lifespan changes in brain and cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(33), 9357-9362.

Wenger, E., Lövdén, M., 2016. The Learning Hippocampus: Education and Experience-Dependent Plasticity. *Mind, Brain, and Education* 10, 171-183.

Wirth, M., Villeneuve, S., La Joie, R., Marks, S.M., Jagust, W.J., 2014. Gene-environment interactions: lifetime cognitive activity, APOE genotype, and β -amyloid burden. *J Neurosci* 34(25), 8612-8617.

Yarkoni, T., <http://neurosynth.org/>. (Accessed August, 24th, 2018 2018).

Yarkoni, T., Poldrack, R.A., Nichols, T.E., Van Essen, D.C., Wager, T.D., 2011. Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods* 8(8), 665-670.

Yassuda, M.S., da Silva, H.S., Lima-Silva, T.B., Cachioni, M., Falcao, D., Lopes, A., Batistoni, S.S.T., Neri, A.L., 2017. Normative data for the Brief Cognitive Screening Battery stratified by age and education. *Dement Neuropsychol* 11(1), 48-53.

Zimmermann, N., Cardoso, C.O., Kristensen, C.H., Fonseca, R.P., 2017. Brazilian norms and effects of age and education on the Hayling and Trail Making Tests. *Trends Psychiatry Psychother* 39(3), 188-195.

Zola-Morgan, S., Squire, L.R., 1993. Neuroanatomy of memory. *Annu Rev Neurosci* 16, 547-5



Primary School Education May Be Sufficient to Moderate a Memory-Hippocampal Relationship

Elisa de Paula França Resende^{1,2}, Howard J. Rosen², Kevin Chiang², Adam M. Staffaroni², Isabel Allen², Lea T. Grinberg², Karoline Carvalho Carmona¹, Henrique Cerqueira Guimarães¹, Viviane Amaral Carvalho¹, Maira Tonidandel Barbosa¹, Leonardo Cruz de Souza¹ and Paulo Caramelli^{1*}

¹ Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ² Memory and Aging Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, United States

OPEN ACCESS

Edited by:

Ashok Kumar,
University of Florida, United States

Reviewed by:

Sharon Sanz Simon,
Columbia University Medical Center,
United States
Laura Serra,
Fondazione Santa Lucia (IRCCS), Italy

*Correspondence:

Paulo Caramelli
caramelli@ufmg.br

Received: 14 August 2018

Accepted: 31 October 2018

Published: 20 November 2018

Citation:

Resende EdPF, Rosen HJ, Chiang K, Staffaroni AM, Allen I, Grinberg LT, Carmona KC, Guimarães HC, Carvalho VA, Barbosa MT, de Souza LC and Caramelli P (2018) Primary School Education May Be Sufficient to Moderate a Memory-Hippocampal Relationship. *Front. Aging Neurosci.* 10:381. doi: 10.3389/fnagi.2018.00381

According to the cognitive reserve theory, intellectual stimuli acquired during life can prevent against developing cognitive impairment. The underlying cognitive reserve mechanisms were underexplored in low-educated individuals. Because episodic memory impairment due to hippocampal dysfunction is a key feature of Alzheimer's dementia (AD), we sought to look at a possible cognitive reserve mechanism by determining whether few years of education moderated the relationship between the hippocampal volumes and the episodic-memory scores. The sample was composed by 183 older adults, 40.1% male, with the median age of 78[76,82] years and the median years of education of 4[2,10] who had undergone an episodic-memory test and a 3-Tesla MRI scan to access the hippocampal volumes. Overall, 112 were cognitively healthy, 26 had cognitive impairment-no dementia (CIND) and 45 had dementia. We used multiple linear regression to assess whether the interaction between years of education and each hippocampal volume significantly predicted the episodic-memory scores' variance, controlling for cognitive diagnosis and nuisance variables. The interaction term with the left hippocampus ($\beta = 0.2$, $p = 0.043$, CI = 1.0, 1.4), but not with the right ($\beta = 0.1$, $p = 0.218$, CI = 0.9, 1.2) significantly predicted the variation on memory scores. The mechanism by which the left hippocampus seems to play a more important role on memory processing in more educated individuals needs to be further investigated and might be associated with a better use of mnemonic strategies or higher hippocampal connectivity. Because the sample's median years of education was four, which corresponds to primary school, we may infer that this level might be sufficient to contribute for building cognitive reserve.

Keywords: education, cognitive reserve, aging, episodic memory, hippocampus, neuroimaging

INTRODUCTION

Preventive interventions are becoming relevant as useful strategies to contain the rising dementia rates, given the constant failures of disease-modifying trials targeting Alzheimer's dementia (AD). Preventive interventions should target specific mechanisms and prioritize modifying known risk factors like low education, that accounts for 19% of the AD's crude population attributable risk

(Norton et al., 2014). To develop strategies that will harness education as a preventative tool, we need to better understand the protective mechanisms of education. Cognitive reserve, a framework created to study those mechanisms (Stern, 2016), has the educational attainment as one of its main components. Some proposed underlying mechanisms are the development of better cognitive abilities (Nitrini et al., 2005; Opdebeeck et al., 2016; Stern, 2016) and a lesser cognitive impairment than expected due to cerebrovascular lesions (Farfel et al., 2013; Vaque-Alcazar et al., 2016), hippocampal atrophy (Murray et al., 2011) and amyloid pathology (Roe et al., 2008; Wirth et al., 2014) by more educated individuals. Other mechanisms are related to building brain reserve, supported by studies showing that the higher the education the larger the brain volumes, more connectivity between brain regions, the lower rate of hippocampal atrophy (Arenaza-Urquijo et al., 2013; Persson et al., 2016) and the more efficient the brain activation during memory tests (Springer et al., 2005; Bartrés-Faz et al., 2009).

However, most studies investigating the mechanisms of education as a cognitive reserve component have been conducted in high-income countries. Nevertheless, more than 60% of people with dementia live in low- and middle-income countries where 22–88% of the older adults are illiterate (UNESCO, 2016). Therefore, unveiling mechanisms of cognitive reserve in low-educated individuals can inform about the contribution of even few years for building reserve.

Considering that the hippocampi are key structures for episodic memory processing (Tulving, 2002; Sarazin et al., 2010) and that hippocampal dysfunction is a hallmark of AD (Dubois et al., 2010), we sought to look whether the years of formal education would moderate the relationship between hippocampal volumes and episodic-memory performance in a sample of older adults with a wide range of educational levels, from illiterate to college. We hypothesized that an increase in the number of years of education would lead to a stronger association between the hippocampal volumes and the episodic memory scores, suggesting a potential mechanism of cognitive reserve in the context of low educational attainment.

MATERIALS AND METHODS

Participants

The participants ($n = 183$) came from two studies conducted in the Southeast region of Brazil, one from a tertiary memory clinic ($n = 47$) and other from the community ($n = 136$) (see **Supplementary Data** for details about the community-dwelling participants). There was not a minimum of years of education to be included in the study.

All participants were examined by a team of experienced board-certified neurologists, geriatricians, and one psychiatrist and they were divided into three cognitive groups: cognitively-healthy, cognitive impairment-no dementia (CIND) and dementia. The cognitively-healthy participants were functionally independent and scored within expected by age and education in the Brief Cognitive Battery (BCB) (Nitrini et al., 2004). The participants in the dementia group were functionally dependent

and met the DSM-5 diagnostic criteria for dementia or major neurocognitive disorder (APA, 2013). The participants in the CIND group were functionally independent and performed lower than expected in the BCB test, therefore they all had objective cognitive impairment, most of them in the memory domain. Functional independence was defined as a score less than five in the Functional Activities Questionnaire (Pfeffer et al., 1982).

The Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais approved both studies and all participants, or their legally authorized representatives provided written informed consent, according to the principles of the Helsinki declaration.

Cognitive Evaluation

All participants underwent the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975; Brucki et al., 2003) and the BCB. The BCB is a visual-verbal episodic memory test that does not suffer the influence of the educational level (Nitrini et al., 2004). We used the free delayed-recall scores as surrogates of episodic memory because of their ability to discriminate patients with AD from CIND and cognitively-healthy (Nitrini et al., 2004; Yassuda et al., 2017). Details about the BCB test are found in **Supplementary Data**.

Neuroimaging

All participants' scans were acquired in the same 3-Tesla Philips scanner. The 3D-T1 images were acquired in a sagittal plane (acquisition parameters in **Supplementary Data**) and were preprocessed in SPM-12, segmented into gray, white matter and cerebrospinal fluid, warped in the study-created template and normalized to the Montreal Neurologic Institute space. Bilateral brain regions important for memory processing and often affected by Alzheimer's disease (Karow et al., 2010) namely the hippocampi, the inferior parietal and supramarginal gyri, the posterior cingulate, the precuneus, the middle temporal, the inferior temporal, the entorhinal, the parahippocampal, the fusiform, and the middle frontal cortical regions were extracted automatically using the Neuromorphometric atlas (Desikan et al., 2006).

White-matter lesions volumes were automatically segmented and quantified using the Lesion Segmentation Tool version 1.2.2 in SPM8 (Schmidt et al., 2012; Birdsill et al., 2014) based on the fluid-attenuated inversion recovery images (acquisition parameters in **Supplementary Data**).

Statistical Analyses

Between-cognitive groups differences in demographics and clinical characteristics, that had non-normal distribution per Shapiro-Wilk, were compared using Kruskal-Wallis. Differences in the proportions of males were calculated with Chi-square. Differences in the hippocampal volumes adjusted for total intracranial volume (TIV), that had normal distribution per Shapiro-Wilk, were calculated using one-way ANOVA.

The associations between hippocampal volumes and episodic memory were calculated using univariate linear regression considering the episodic-memory scores as the outcome and each hippocampal volume (right and left) adjusting for TIV as separate

predictors. Multiple linear regression models were adjusted for age, years of education, gender, the cognitive diagnosis, the MMSE, the BCB's learning phase scores, the sum of the other brain regions extracted through the Neuromorphometric Atlas and the volume of white matter lesions.

The moderator effect of years of education was tested by adding the interaction term (years of education \times each hippocampal volume) as separate predictors in the multiple linear regression models.

The level of significance was considered as $p < 0.05$ in two-tailed tests. The analyses were conducted in the software Rstudio, Version 1.1.414–©2009–2018.

RESULTS

Of the 183 participants, 40.1% ($n = 75$) were male, the median age was 78[76, 82] years old and the median years of education was 4[2, 10]. The years of education ranged from 0 to 20 years. Overall, 112 were cognitively healthy, 26 had CIND and 45 had dementia. The hippocampal volumes followed a continuum across the three cognitive groups: larger hippocampi in cognitively-healthy participants (Left hippocampus = $1.5 \pm 0.1 \text{ cm}^3$, Right hippocampus = $1.6 \pm 0.1 \text{ cm}^3$) followed by participants with CIND (Left hippocampus = $1.4 \pm 0.1 \text{ cm}^3$, Right hippocampus = $1.5 \pm 0.1 \text{ cm}^3$) followed by participants with dementia, who had the smaller hippocampi (Left hippocampus = $1.3 \pm 0.1 \text{ cm}^3$, Right hippocampus = $1.4 \pm 0.1 \text{ cm}^3$; Table 1).

There was a positive and significant association between each hippocampal volume and the episodic-memory scores. The left hippocampus predicted 27.3% of the scores' variance ($\beta = 5.5$, $p < 0.001$, CI = 61.6, 893.1) and the right hippocampus predicted 18.5% ($\beta = 4.1$, $p < 0.001$, CI = 17.3, 239.0; Supplementary Table 1). In the adjusted models, in which 72.9% of the episodic-memory scores' variance was explained by the model that included the left hippocampus and 72.5% were explained by the model that included the right hippocampus, the hippocampal volumes alone were no longer significant predictors ($\beta = 1.0$,

$p = 0.111$, CI = 0.8, 9.6 for the left and $\beta = -0.1$, $p = 0.827$, CI = 0.3, 2.7 for the right; Supplementary Table 2).

In the models that included the interaction terms, the term that included the left hippocampus was a significant predictor of the episodic-memory scores' variation ($\beta = 0.2$, $p = 0.043$, CI = 1.0, 1.4), but the term that included the right hippocampus was not significant ($\beta = 0.1$, $p = 0.218$, CI = 0.9, 1.2; Supplementary Table 3). To better visualize the moderator effect, we plotted in a graph (Figure 1) the hippocampal volumes in the X-axis and the episodic-memory scores in the Y-axis, adding one line that fitted the association between these two variables in participants who had less than four years of education and other line that fitted the association amongst participants who had 4 years or more. The fitted lines were calculated using the Spearman correlation test.

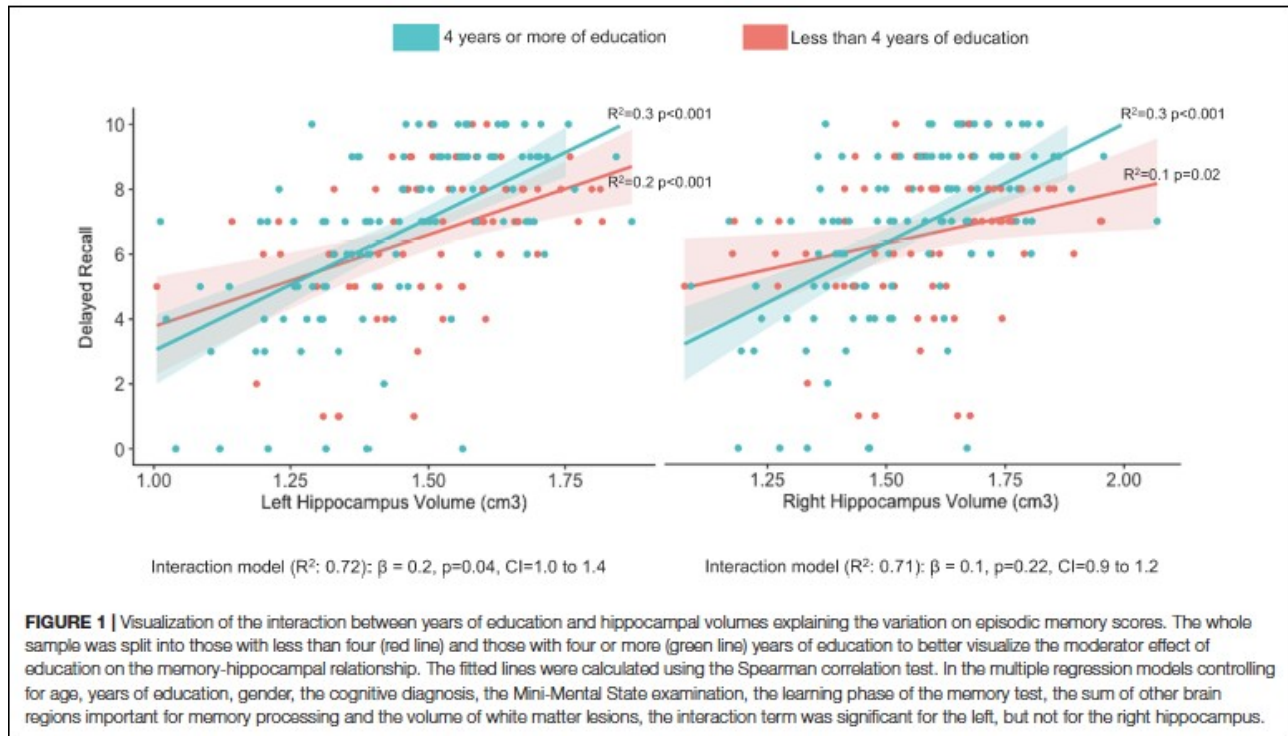
DISCUSSION

In a sample of older adults with a median of 4 years of formal education, which is the equivalent of primary school, we found that the longer the participants stayed in school, the stronger the association between the left hippocampal volume and the episodic-memory scores suggesting a potential cognitive reserve mechanism in this context. Because of this positive association, we speculate that the mechanism underlying reserve, in this case, is related to brain plasticity, denoting an increase in hippocampal involvement in memory processing in more educated individuals. Intellectual stimuli acquired in school might have allowed synapses and connections to develop, leading to higher hippocampal efficiency. This theory is supported by the fact that more educated individuals make better use of mnemonic strategies (Saczynski et al., 2007), which are thought to rely upon hippocampal functioning (Maguire et al., 2003) and to underlie more efficient memory processing (Bottiroli et al., 2008). Although these are tempting explanations, they carry a cause-effect association that our cross-sectional study was not designed to answer. A bidirectional relationship, as proposed in a previous study (Wenger and Lövdén, 2016), can also be driving

TABLE 1 | Demographics, clinical characteristics and hippocampal volumes by cognitive diagnosis.

Total $n = 183$	Cognitively healthy ($n = 112$)	CIND ($n = 26$)	Dementia ($n = 45$)	p -value
Sex male (%)	43 (38.4)	10 (38.5)	22 (48.9)	0.463
Age (years) ^{‡§}	78.0 [76.0, 81.2]	80.0 [78.2, 83.7]	77.0 [72.0, 82.0]	0.004
Education (years) ^{†‡§}	4.0 [3.0, 8.2]	2.0 [0.0, 4.0]	8.0 [3.0, 14.0]	<0.001
MMSE ^{†‡}	26.5 [24.0, 28.0]	21.0 [17.0, 24.5]	24.0 [20.0, 26.0]	<0.001
BCB learning ^{†‡§}	23.0 [20.0, 25.0]	17.5 [15.0, 21.5]	17.0 [15.0, 20.0]	<0.001
BCB delayed recall ^{†‡§}	8.0 [7.0, 9.0]	6.0 [5.0, 7.0]	4.0 [3.0, 5.0]	<0.001
Right hippocampus ^{†‡}	1.6 (0.1)	1.5 (0.2)	1.4 (0.2)	<0.001
Left hippocampus ^{†‡}	1.5 (0.1)	1.4 (0.2)	1.3 (0.1)	<0.001
Volume of white matter lesions	5029.9 [1297.1, 11885.8]	6165.3 [2447.7, 20117.6]	1671.8 [277.9, 5489.1]	<0.001

Age, education, the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Brief Cognitive Battery (BCB) learning, delayed recall scores and the volume of white matter lesions are depicted in median [interquartile intervals] and the between-group differences were calculated using Kruskal-Wallis. The left and right hippocampal volumes are depicted in mean (standard deviation) and the between-group differences were calculated using one-way ANOVA. The hippocampi volumes are corrected for the total intracranial volume and are shown in cm^3 . CIND, Cognitive impairment-no dementia. [†]Cognitively healthy compared with CIND, [‡]Cognitively healthy compared with Dementia, [§] CIND compared with dementia.



our finding: In one direction, hippocampal efficiency predicts learning ability and lead to further achievement in intellectual life and in the other, cognitive stimulation result in a more efficient hippocampal functioning.

In our study, we found the moderator effect of education on the memory-hippocampal relationship to be significant only on the left side. One possible explanation is that the intellectual stimuli acquired in school is strongly related to writing and reading, cognitive abilities that are more left lateralized (Dehaene et al., 2010; Dehaene et al., 2015). Even mental arithmetic, an activity that is extensively trained in school and classically related to the right hippocampus (Supekar et al., 2013), has also been associated with increased connectivity in the left hippocampus (Klein et al., 2018). Therefore, it seems that the left hippocampus might be more stimulated in school-related activities. However, this conclusion will be possible to draw only in a study in which the school-related activities are better controlled and homogenous. For instance, training in a foreign language, that supposedly would be associated with left brain changes, has been associated with an increase in the right hippocampal volume in one study (Bellander et al., 2016) and an increase in both hippocampi in another (Martensson et al., 2012), reflecting the complexity of lateralization in learning language abilities.

Our finding can also be interpreted as counterintuitive because if an individual relies more on the hippocampus to process memory, once it is affected by a neurodegenerative disease, there is not much left as a reserve. In fact, contrary to our findings, a previous study showed that the higher the baseline intelligence measured at 20 years-old, the weaker the association

between hippocampal volumes and episodic-memory scores in older adults (Vuoksima et al., 2013) suggesting that individuals with more cognitive reserve depend less on the hippocampus, which can be an advantage considering that this region is amongst the first to be affected by AD. However, while in our study low education was considered as less than 4 years, the above-mentioned study considered low education as less than 12 years. We propose that different mechanisms might explain the relationship between hippocampal volume and memory processing at different levels of education. At very low levels (e.g., less than 4 years), the hippocampal involvement in memory is independent of formal education and may be more related to inherited abilities (Van Petten, 2004). At intermediate levels, (e.g., 4–8 years), education and other cognitive stimuli can play a significant role in strengthening the hippocampus-memory relationship, which is supported by studies associating cognitive training with increasing in hippocampal volume (Draganski et al., 2006; Taubert et al., 2012). After high-school, there may be less of a relationship between additional improvement in memory abilities and hippocampal efficiency. At this point, either other brain regions may become more important in better memory processing (Wenger and Lövdén, 2016) or there may be a threshold of knowledge (e.g., mnemonic strategies) that improves hippocampal efficiency and little is added to the relationship with further education, so significant improvement cannot be observed. Indeed, a previous study showed that the relationship between cognitive performance and brain structure was more influenced by education in the less educated group (mean 7 years of education) than in the more educated (mean 13 years) (Mungas et al., 2009). Because of limitations in our sample size,

we could not test this proposition that we hope to test it in future research.

Including participants with dementia and a high burden of white-matter lesions could have resulted in greater noise, reducing our ability to investigate the hippocampus-memory relationship, and may be considered a limitation of our study. However, we controlled for the cognitive diagnosis and the volume of white matter lesions in the regression model; therefore, our findings can be considered independent from these effects. Another limitation of our study is that we did not account for other possible cognitive reserve contributors such as occupational attainment and intellectual engagement in leisure activities. However, because our final models explained more than 70% of the variation on the episodic-memory scores, adding those other cognitive reserve components would be unlikely to significantly change our results. Unfortunately, an important limitation of our study was that we did not have information about the Intelligence Quotient (IQ) and the socioeconomic status of all the participants. People with lower educational levels probably had lower IQ and came from a lower socioeconomic background which is associated with worse nutrition and lack of access to adequate health care, which can also influence brain health. Indeed, it is difficult to disentangle the role of each component of cognitive reserve on shaping the relationship between a brain structure and a brain function. Although each aspect might play an independent and additive role, we believe that years of education is a reasonable proxy that reflect the overall consequences of a brain that was not adequately stimulated during childhood. Finally, another limitation of our study is that we did not perform a deep evaluation of the executive functioning of all our participants. It is known that executive functioning plays an important role on episodic memory processing through connections between the hippocampus and prefrontal regions (Buckner, 2004; Metzler-Baddeley et al., 2011). Therefore, in our study, we cannot disentangle the executive functioning component of the relationship between hippocampal size and episodic memory performance.

Our findings shed light on a potential cognitive reserve mechanism in the context of low education. Considering that the hippocampi are thought to preserve their plasticity even at later ages (Walhovd et al., 2016), developing preventive strategies focused on improving the educational level by few years may prevent the episodic memory impairment caused by AD in some cases, which is particularly important for underserved populations who have a low educational attainment and are facing increasing rates of dementia (Ferri and Jacob, 2017).

REFERENCES

- APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Edn, Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., and Mevel, K. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this manuscript will be made available by the authors, without undue reservation, to any qualified researcher.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

ER, HR, LCdS, and PC designed and performed the research, analyzed and interpreted the results, and wrote the paper. IA contributed to the statistical analysis. KCC contributed to the acquisition of the MRI scans and the participant's evaluation. KC processed the MRI scans and calculated the brain volumes. HG and MB contributed to research design and participant's evaluation. VC contributed to the neuropsychological evaluation of the participants. AS and LG critically reviewed the paper. All authors contributed to manuscript revision, read and approved the submitted version.

FUNDING

This study was partly supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Edital MCT-CNPq/MS-SCTIE-DECIT/CT-Saúde – N°s 17/2006, and Fundação de Apoio à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) Edital Universal 2007.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful for the participants on the study and for the Pietà study group. ER is an Atlantic Fellow for Equity in Brain Health at the Global Brain Health Institute and thanks the fellowship for supporting on her work. We especially thank Laboratório Hermes Pardini for the support on the MRI acquisition and Thiago O. Maciel for calculating the volume of white matter hyperintensities. The abstract of this manuscript was presented as a poster at the Alzheimer's Association International Conference in 2017 and was published as a poster's abstract (Resende et al., 2017).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00381/full#supplementary-material>

connectivity in healthy elders. *Neuroimage* 83, 450–457. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.053

- Bartrés-Faz, D., Solé-Padullés, C., and Junqué, C. (2009). Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol. Psychol.* 80, 256–259. doi: 10.1016/j.biopsycho.2008.10.005

- Bellander, M., Berggren, R., Martensson, J., Brehmer, Y., Wenger, E., Li, T. Q., et al. (2016). Behavioral correlates of changes in hippocampal gray matter structure during acquisition of foreign vocabulary. *Neuroimage* 131, 205–213. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.020
- Birdsill, A. C., Kosciak, R. L., Jonaitis, E. M., Johnson, S. C., Okonkwo, O. C., Hermann, B. P., et al. (2014). Regional white matter hyperintensities: aging, Alzheimer's disease risk, and cognitive function. *Neurobiol. Aging* 35, 769–776. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.072
- Bottilioli, S., Cavallini, E., and Vecchi, T. (2008). Long-term effects of memory training in the elderly: a longitudinal study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 47, 277–289. doi: 10.1016/j.archger.2007.08.010
- Brucki, S. M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H., and Okamoto, I. H. (2003). Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 61, 777–781. doi: 10.1590/S0004-282X2003000500014
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron* 44, 195–208. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.006
- Dehaene, S., Pegado, F., Braga, L. W., Ventura, P., Nunes Filho, G., Jobert, A., et al. (2010). How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science* 330, 1359–1364. doi: 10.1126/science.1194140
- Dehaene, S. L., Cohen, L., Morais, J., and Kolinsky, R. (2015). Illiterate to literate: behavioural and cerebral changes induced by reading acquisition. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 234–244. doi: 10.1038/nrn3924
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968–980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Büchel, C., et al. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J. Neurosci.* 26, 6314–6317. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 9, 1118–1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4
- Farfel, J. M., Nitrini, R., Suemoto, C. K., Grinberg, L. T., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., et al. (2013). Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. *Neurology* 81, 650–657. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f1b
- Ferri, C. P., and Jacob, K. S. (2017). Dementia in low-income and middle-income countries: different realities mandate tailored solutions. *PLoS Med.* 14:e1002271. doi: 10.1371/journal.pmed.1002271
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Karow, D. S., McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jennings, R. G., Brewer, J. B., et al. (2010). Relative capability of MR imaging and FDG PET to depict changes associated with prodromal and early Alzheimer disease. *Radiology* 256, 932–942. doi: 10.1148/radiol.10091402
- Klein, E., Willmes, K., Bieck, S. M., Bloehle, J., and Moeller, K. (2018). White matter neuro-plasticity in mental arithmetic: changes in hippocampal connectivity following arithmetic drill training. *Cortex* doi: 10.1016/j.cortex.2018.05.017 [Epub ahead of print].
- Maguire, E. A., Valentine, E. R., Wilding, J. M., and Kapur, N. (2003). Routes to remembering: the brains behind superior memory. *Nat. Neurosci.* 6, 90–95. doi: 10.1038/nn988
- Martensson, J., Eriksson, J., Bodammer, N. C., Lindgren, M., Johansson, M., Nyberg, L., et al. (2012). Growth of language-related brain areas after foreign language learning. *Neuroimage* 63, 240–244. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.043
- Metzler-Baddeley, C., Jones, D. K., Belaroussi, B., Aggleton, J. P., and O'Sullivan, M. J. (2011). Frontotemporal connections in episodic memory and aging: a diffusion MRI tractography study. *J. Neurosci.* 31, 13236–13245. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2317-11.2011
- Mungas, D., Reed, B. R., Farias, S. T., and Decarli, C. (2009). Age and education effects on relationships of cognitive test scores with brain structure in demographically diverse older persons. *Psychol. Aging* 24, 116–128. doi: 10.1037/a0013421
- Murray, A. D., Staff, R. T., McNeil, C. J., Salarirad, S., Ahearn, T. S., Mustafa, N., et al. (2011). The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain* 134(Pt 12), 3687–3696. doi: 10.1093/brain/awr259
- Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera, E. Jr., Charchat-Fichman, H., and Porto, C. S. (2005). Performance in Luria's fist-edge-palm test according to educational level. *Cogn. Behav. Neurol.* 18, 211–214.
- Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera Junior, E., Porto, C. S., Charchat-Fichman, H., Carthery, M. T., et al. (2004). Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 634–638. doi: 10.1017/S155617704104062
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., and Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 13, 788–794. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X
- Opdebeek, C., Martyr, A., and Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* 23, 40–60. doi: 10.1080/13825585.2015.1041450
- Persson, N., Ghisletta, P., Dahle, C. L., Bender, A. R., Yang, Y., Yuan, P., et al. (2016). Regional brain shrinkage and change in cognitive performance over two years: the bidirectional influences of the brain and cognitive reserve factors. *Neuroimage* 126, 15–26. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.028
- Pfeffer, R. L., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., and Filis, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *J. Gerontol.* 37, 323–329.
- Resende, E. D. P. F., Chiang, K., Allen, I., Guimaraes, H. C., Barbosa, M. D., Carmona, K. C., et al. (2017). Education can strengthen the role of the left hippocampus in episodic memory performance. *Alzheimers Dement.* 13, 761–762.
- Roe, C. M., Mintun, M. A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E. A., and Morris, J. C. (2008). Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled pittsburgh compound B uptake. *Arch. Neurol.* 65, 1467–1471. doi: 10.1001/archneur.65.11.1467
- Saczynski, J. S., Rebok, G. W., Whitfield, K. E., and Plude, D. L. (2007). Spontaneous production and use of mnemonic strategies in older adults. *Exp. Aging Res.* 33, 273–294. doi: 10.1080/03610730701318899
- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnehun, S., and de Souza, L. C. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J. Alzheimers Dis.* 22, 285–294. doi: 10.3233/JAD-2010-091150
- Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förschler, A., Berthele, A., et al. (2012). An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in multiple sclerosis. *Neuroimage* 59, 3774–3783. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.032
- Springer, M. V., McIntosh, A. R., Winocur, G., and Grady, C. L. (2005). The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology* 19, 181–192. doi: 10.1037/0894-4105.19.2.181
- Stern, Y. (2016). An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav.* 11, 410–416. doi: 10.1007/s11682-016-9566-x
- Supekar, K., Swigart, A. G., Tenison, C., Jolles, D. D., Rosenberg-Lee, M., Fuchs, L., et al. (2013). Neural predictors of individual differences in response to math tutoring in primary-grade school children. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 8230–8235. doi: 10.1073/pnas.1222154110
- Taubert, M., Villringer, A., and Ragert, P. (2012). Learning-related gray and white matter changes in humans: an update. *Neuroscientist* 18, 320–325. doi: 10.1177/1073858411419048
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53, 1–25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- UNESCO (2016). *50TH Anniversary Of International Literacy Day: Literacy Rates are on the Rise but Millions Remain Illiterate*. Paris: UNESCO.
- Van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia* 42, 1394–1413. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.04.006

- Vaque-Alcazar, L., Sala-Llonch, R., Valls-Pedret, C., Vidal-Pineiro, D., Fernandez-Cabello, S., and Bargallo, N. (2016). Differential age-related gray and white matter impact mediates educational influence on elders' cognition. *Brain Imaging Behav.* 11, 318–332. doi: 10.1007/s11682-016-9584-8
- Vuoksimaa, E., Panizzon, M. S., Chen, C. H., Eyer, L. T., Fennema-Notestine, C., and Fiecas, M. J. (2013). Cognitive reserve moderates the association between hippocampal volume and episodic memory in middle age. *Neuropsychologia* 51, 1124–1131. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.02.022
- Walhovd, K. B., Krogstad, S. K., Amlien, I. K., Bartsch, H. A., Bjørnerud, A., Due-Tønnessen, P., et al. (2016). Neurodevelopmental origins of lifespan changes in brain and cognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, 9357–9362. doi: 10.1073/pnas.1524259113
- Wenger, E., and Lövdén, M. (2016). The learning hippocampus: education and experience-dependent plasticity. *Mind Brain Educ.* 10, 171–183. doi: 10.1111/mbe.12112
- Wirth, M., Villeneuve, S., La Joie, R., Marks, S. M., and Jagust, W. J. (2014). Gene-environment interactions: lifetime cognitive activity, APOE genotype, and β -amyloid burden. *J. Neurosci.* 34, 8612–8617. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4612-13.2014
- Yassuda, M. S., da Silva, H. S., Lima-Silva, T. B., Cachioni, M., Falcão, D. V. D. S., Lopes, A., et al. (2017). Normative data for the brief cognitive screening battery stratified by age and education. *Dement. Neuropsychol.* 11, 48–53. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-010008

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Resende, Rosen, Chiang, Staffaroni, Allen, Grinberg, Carmona, Guimarães, Carvalho, Barbosa, de Souza and Caramelli. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

VIEWPOINT

Health and Socioeconomic Inequities as Contributors to Brain Health

Elisa de Paula França Resende, MD
Global Brain Health Institute, University of California, San Francisco, and Trinity College Dublin, Dublin, Ireland; and Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil.

Jorge Jesus Llibre Guerra, MD
Global Brain Health Institute, University of California, San Francisco, and Trinity College Dublin, Dublin, Ireland; and Cognitive and Behavior Research Unit, National Institute of Neurology, La Habana, Cuba.

Bruce L. Miller, MD
Global Brain Health Institute, University of California, San Francisco, and Trinity College Dublin, Dublin, Ireland; and Memory and Aging Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco.

Corresponding Author: Elisa de Paula França Resende, MD, 190 Prof Alfredo Balena Avenue, 3rd Floor–West Wing, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil 30130-100 (elisa.resende@gbhi.org).

jamaneurology.com

Population aging will lead to a dramatic increase in dementia prevalence across the world. Dementia is the most costly illness in the United States, with an estimated yearly expenditure around \$200 billion.¹ Differences in rates of dementia among diverse populations have garnered recent attention, and it is now accepted that health and socioeconomic disparities are stronger determinants than race or cultural identifiers of the differences in dementia prevalence.² While the leading risk factors for dementia, including age and genetic risk, are not yet modifiable, a reasonable proportion of risks are attributable to conditions that can be changed across an individual's life span.³ Dementia prevention depends on actions that promote brain health. Access to quality education, healthy diet, and the treatment of conditions (such as diabetes, hypertension, and smoking) that are major risk factors for developing dementia are not equally available across different countries or even between different regions of the same country. Therefore, health and socioeconomic disparities are contributors to brain health.

Dementia is more prevalent and occurs 10 years earlier in low- and middle-income countries than in high-income countries,⁴ an example of disparities in socioeconomic conditions across countries contributing to brain health. It is believed that this difference is a consequence of a higher vulnerability to dementia of the population living in low- and middle-income countries because of conditions associated with low socioeconomic status, such as barriers in access to formal education and leisure activities, poor nutrition, poor living conditions, and stress, that can negatively affect brain health. Low educational attainment, for instance, is associated with higher risk of developing symptoms of dementia and earlier symptom onset by up to 8 years.⁵ In turn, lower educational attainment has been linked to poor diabetes control and worse cognitive performance in the context of cerebrovascular lesions. Low socioeconomic status in childhood is associated with smaller hippocampal volumes, a higher burden of cerebrovascular lesions,⁶ and a higher prevalence of smoking and obesity in adulthood.

Further examples of socioeconomic conditions contributing to brain health include access to quality diet, protection against head injuries, and exposure to stressful situations. Consuming a healthy diet, for instance, is implicated in preserving cognition.⁷ A healthy diet, rich in fruits, vegetables, whole grains, fish, and nuts, is not easily accessible for people from a low socioeconomic background because of its expense. Processed foods high in sugar and saturated fats are cheaper and more accessible. Head trauma is also linked to dementia risk. Such injuries can be prevented with use of helmets that

are not widely available globally or equally enforced by governments. Posttraumatic stress disorder, a consequence of war, displacement, extreme poverty, and domestic and sexual violence, has also been associated with a higher risk of cognitive impairment.⁸

Low socioeconomic status explains a substantial portion of the racial/ethnic and sex differences reported in dementia rates.² In the United States, the highest dementia incidence is found among groups self-identifying as African American or Native American, while an intermediate risk is seen among groups of Latino American groups compared with non-Hispanic groups.⁹ Accelerated rates of cognitive decline are seen among African American individuals compared with older non-Hispanic white individuals. Yet, statistical models that adequately adjust for the social determinants of health find minimal if any influence of race/ethnicity alone.²

A Pathway to Improve Brain Health Through Addressing Social Disparities

The prevalence and incidence of dementia is reported to be declining in high-income countries, probably owing to improved living conditions, access to health care, and increasing educational attainment.¹⁰ In contrast, the global prevalence of dementia is expected to increase over the next decades, with the steepest curves ascending in the low- and middle-income countries, where life expectancy is increasing rapidly and inequity is common. To diminish the effect of health and socioeconomic disparities on disproportional rates of dementia, key actions are needed to effectively address inequity.

A first step is to increase funding for research in the area of dementia prevention. In recent years, increased funding and augmented efforts dedicated to dementia research led to important advances in understanding the mechanisms, pathophysiology, and genetics of multiple dementia causes. Action is needed to also emphasize preventive actions throughout the lifetime and to encourage research needed to build a stronger scientific evidence base to address inequities later in life and minimize the effects of disparities not adequately addressed during childhood.

Second, policies developed to address dementia should address the socioeconomic and health inequity contributions to the disproportional risk of dementia. Dementia plans must prioritize actions to reduce inequities in prevention and care. Guaranteed access to early and accurate diagnosis, medications, and equity in the actions needed to diminish caregiver psychological and financial burden must have high priority. Nonprofit organizations such as Alzheimer's Disease International and the Alzheimer's Association have worked closely with stakeholders in many countries to implement demen-

JAMA Neurology Published online March 25, 2019

© 2019 American Medical Association. All rights reserved.

tia plans. Those organizations also play an important role by publishing comprehensive global dementia reports, supporting patients and caregivers, and funding training programs and research focused on the role of prevention and socioeconomic disparities in dementia.

Recommendations on the use of biomarkers in dementia, especially in clinical settings, should reflect the availability of these tools in regions most affected by disease. While advances in biomarker research, mainly for defining Alzheimer disease, have changed the field of dementia research and care, they are inaccessible in many regions of the world. Overstating the importance of costly biomarkers to define neurodegenerative diseases fortifies inequity and propagates stigma for regions experiencing the greatest effects of dementia.

Awareness of socioeconomic disparities in the disproportional risk for dementia is critically important among all levels of society. Clarity is undermined by the pervasive demand from funders to report racial/ethnic statistics on enrollment into studies, even though the wealth of evidence points to socioeconomic disparities as more important factors than race/ethnicity. Individuals involved in the delivery of health care, including primary care physicians, neurologists, psychiatrists, geriatricians, nurse practitioners, policy makers, patient advocacy groups, and other stakeholders, must advocate

to reduce inequities in a path toward efficiently tackling the challenges associated with dementia in our society.

Creating programs to train a wide range of professionals to advocate for addressing inequities in brain health. To reduce the scale and effects of dementia is a global challenge that can be addressed by training programs that focus on a diverse range of professions beyond clinicians, involving broad sectors of society. One such program, the Global Brain Health Institute, was recently established in 2015 with 2 founding sites at the University of California, San Francisco, and Trinity College Dublin (Ireland). Fellows come from diverse professional backgrounds, including health sciences, social science, journalism, and the arts. While the fellows are characterized by their diversity in origin, expertise, and research focus, all share a novel values-based approach concentrated on Global Brain Health Institute core values of authenticity, fairness, openness, respect, courage and empathy.

All the sectors of society should be the proposed actors of the suggested actions, not only the government and health care professionals. An interprofessional approach to the global opportunities to augment brain health should be amplified focusing on better understanding of the health disparities and addressing inequities that contribute to brain health at an individual and societal level.

ARTICLE INFORMATION

Published Online: March 25, 2019.
doi:10.1001/jamaneurol.2019.0362

Conflict of Interest Disclosures: The Global Brain Health Institute is funded by the Atlantic Philanthropies. Drs Resende and Llibre Guerra report grants from the Global Brain Health Institute during the conduct of the study. Dr Miller reports grants from the National Institutes of Health/National Institute on Aging (P50AG023501, P01AG19724, P50AG1657303, and T32 AG023481) during the conduct of the study and the University of California, San Francisco/Quest Diagnostics Dementia Pathway Collaboration Research Grant Cornell University (subcontract 1U54NS100717-01). No other disclosures were reported.

Additional Contributions: We acknowledge Victor Valcour, MD, PhD, Executive Director of Global Brain Health Institute, University of California, San Francisco, for his intellectual contribution to the manuscript. He was not compensated for his contributions.

REFERENCES

1. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the

United States. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1326-1334. doi:10.1056/NEJMsa1204629

2. Yaffe K, Falvey C, Harris TB, et al; Health ABC Study. Effect of socioeconomic disparities on incidence of dementia among biracial older adults: prospective study. *BMJ*. 2013;347:f7051. doi:10.1136/bmj.f7051

3. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6

4. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):622-630. doi:10.1017/S1041610209009430

5. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, et al. Association of lifetime intellectual enrichment with cognitive decline in the older population. *JAMA Neurol*. 2014;71(8):1017-1024. doi:10.1001/jamaneurol.2014.963

6. Murray AD, McNeil CJ, Salariad S, Whalley LJ, Staff RT. Early life socioeconomic circumstance and

late life brain hyperintensities—a population based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(2):e88969. doi:10.1371/journal.pone.0088969

7. Zhu N, Jacobs DR, Meyer KA, et al. Cognitive function in a middle aged cohort is related to higher quality dietary pattern 5 and 25 years earlier: the CARDIA study. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(1):33-38. doi:10.1007/s12603-014-0491-7

8. Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(6):608-613. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.61

9. Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Whitmer RA. Inequalities in dementia incidence between six racial and ethnic groups over 14 years. *Alzheimers Dement*. 2016;12(3):216-224. doi:10.1016/j.jalz.2015.12.007

10. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time—current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):327-339. doi:10.1038/nrneurol.2017.63