



**HAL**  
open science

# Connectivité fonctionnelle et maladie d'Alzheimer : altération, lien avec les facteurs de risque et effets de la méditation

Sophie Dautricourt

► **To cite this version:**

Sophie Dautricourt. Connectivité fonctionnelle et maladie d'Alzheimer : altération, lien avec les facteurs de risque et effets de la méditation. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC428 . tel-03584584

**HAL Id: tel-03584584**

**<https://theses.hal.science/tel-03584584>**

Submitted on 22 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**  
**Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**  
**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Connectivité fonctionnelle et maladie d'Alzheimer : altération,  
lien avec les facteurs de risque et effets de la méditation.**

**Présentée et soutenue par**  
**SOPHIE DAUTRICOURT**

**Thèse soutenue le 20/09/2021**  
**devant le jury composé de**

MME SYLVIE BELLEVILLE	Professeur, l'Université de Montréal	Rapporteur du jury
M. JEREMIE PARIENTE	PUPH des disciplines pharmaceutiques, Université Toulouse 3 Paul Sabatier	Rapporteur du jury
M. ANTOINE LUTZ	Directeur de recherche, INSERM	Membre du jury
MME FLORENCE PASQUIER	PUPH des disciplines pharmaceutiques, Université de Lille	Membre du jury
M. NICOLAS VILLAIN	CHEF DE CLINIQUE, Hôpital Pitié-Salpêtrière	Membre du jury
M. PIERRE KROLAK-SALMON	PUPH des disciplines pharmaceutiques, Université Lyon 1 Claude Bernard	Président du jury
MME GAELLE CHETELAT	Directeur de recherche à l'INSERM, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. VINCENT DE LA SAYETTE	PUPH des disciplines pharmaceutiques, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par GAELLE CHETELAT et VINCENT DE LA SAYETTE,**  
**Physiopathologie et imagerie des troubles neurologiques**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



Normandie de Biologie Intégrative,  
Santé, Environnement



La science pour la santé  
From science to health







## REMERCIEMENTS

*Je remercie chaleureusement les rapporteurs de ma thèse, Mme Sylvie Belleville, Mr Jérémie Pariente, ainsi que les membres de mon jury, Mme Florence Pasquier, Mr Pierre Krolak-Salmon, M. Antoine Lutz et Mr Nicolas Villain pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je remercie Mr Denis Vivien pour m'avoir accueillie au sein de son unité de recherche pendant ces trois années. Je mesure la chance que j'ai d'avoir fréquenté un laboratoire de recherche d'un aussi haut niveau.*

*J'adresse un grand merci à ma directrice de thèse, Mme Gaël Chételat qui, par ses qualités scientifiques exceptionnelles, sa bienveillance, son exigence et sa gentillesse m'a accompagnée et guidée tout au long de ma thèse. Merci de la confiance que tu m'as accordée.*

*Je remercie tout particulièrement le Dr Vincent de la Sayette pour avoir co-dirigé ma thèse et bien au-delà, pour son enthousiasme pour la recherche, et pour son soutien sans faille depuis mon internat de neurologie. J'ai énormément appris à vos côtés.*

*Mes remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué aux études Imap et Age-Well et sans lesquelles cette thèse n'aurait pas été possible. Je souhaite leur exprimer toute ma reconnaissance. A Brigitte, pour son aide précieuse, le prétraitement des données et pour ses indispensables scripts. A Florence pour sa disponibilité, ses capacités d'organisation hors du commun et les prétraitements. A Aurélia, Géraldine, Valérie et Gwendoline, pour leur aide précieuse et leur bonne humeur. A Victor et Séverine, aux neuropsychologues, Marion et Léo, aux « manip » radio de Cyceron, Jean-Marc, Marie-Christine et Christelle. Aux médecins de l'équipe, Anne C., Anne Q. et Eglantine pour les discussions, parfois animées mais toujours intéressantes, sur les scores de risques. Aux informaticiens, Antoine et Geoffrey, pour m'avoir sauvée plus d'une fois.*

*Je remercie également infiniment l'ensemble des participants des études Imap et Age-Well pour avoir donné de leur temps et de leur énergie pour la recherche.*

*Mes remerciements vont bien sûr à mes collègues avec lesquels j'ai eu le plaisir de passer ces trois dernières années. Il est difficile de ne pas mentionner le fait que cette thèse a été largement traversée par les « années Covid », nécessitant de troquer leur présence contre les réunions « Zoom » et les conversations « Slack », mais toujours dans la bonne humeur propre à cette équipe.*

*Julie et Robin, merci pour vos conseils toujours avisés et votre disponibilité. Je vous souhaite à tous les deux une très belle carrière dans la recherche. Matthieu, Siya et Salma, merci pour votre aide sur les aspects techniques. Merci à tous les étudiants de la « bibliothèque ». Charlotte, ma « co-bureau » d'un temps, merci pour ta curiosité et ton altruisme. Elizabeth, merci pour ces derniers mois partagés dans la « grotte » émaillés de discussions stimulantes et de tes conseils toujours pertinents (ah ces fameux « LMM »). Je te souhaite une belle fin de thèse. Edelweiss, merci pour ta gentillesse et bon courage aussi pour la dernière ligne droite ! Léa, à toi de prendre la relève du MTL ! Merci à Valentin, Cassandre, Sacha, Pierre, Anaïs, Giovanni et aux étudiants du groupe « Medit-Ageing » : Tim, Hariet, Sebastian et Yacila. Aux « anciens », Claire, Clémence, Inès et Stéphane, déjà partis pour d'autres horizons. A ceux que je n'ai pas ou peu connus mais dont les travaux nous permettent d'avancer aujourd'hui : Nicolas Villain, Kattel Mevel, Renaud la Joie, Marine Fouquet, Justine Multu et Alexandre Bejanin, Eider Arenaza-Urquijo.*

*A Caitlin, Francesca et Mareike, cette thèse n'aurait pas eu la même saveur sans votre rencontre. Que de bons souvenirs avec vous, à Cyceron et ailleurs !*

*A tous mes amis, de Caen, Paris et ailleurs, pour tous les bons moments partagés.*

*A toute ma famille, à Louise et Lazare, Ali et Christine à qui je pense très fort.*

*A mes parents que je ne remercierai jamais assez pour leur amour et leur soutien et à mes frères adorés, Romain et Olivier, avec qui j'ai hâte de partager ce bel été.*

*A Jean-Charles, pour illuminer ma vie.*

## RESUME

La maladie d'Alzheimer est associée à des modifications de la connectivité fonctionnelle cérébrale. Cependant, la nature de ces modifications et les réseaux spécifiques altérés, les liens entre ces modifications et les facteurs de risque de la maladie, et enfin l'impact potentiel de la méditation sur ces modifications restent mal compris. Les objectifs de cette thèse sont de caractériser ces atteintes au moyen de plusieurs approches utilisant à la fois la connectivité fonctionnelle « statique » mais également la connectivité fonctionnelle « dynamique ».

Nous avons tout d'abord caractérisé l'atteinte de la connectivité fonctionnelle des réseaux du lobe temporal interne (antéro-temporal et postéro-médial) de manière transversale et longitudinale chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Ensuite, nous avons analysé les configurations de connectivité cérébrale dynamique des réseaux du mode par défaut, de la salience et du contrôle exécutif associées aux principaux facteurs de risque et protecteurs de la maladie d'Alzheimer. Enfin, nous avons évalué l'impact de la méditation sur ces configurations de connectivité fonctionnelle dynamique avec une approche transversale et longitudinale.

Nos résultats montrent des augmentations et des diminutions de la connectivité fonctionnelle des réseaux antéro-temporal et postéro-médial au cours de la maladie d'Alzheimer, en lien avec les déficits cognitifs. De plus, nous avons identifié certaines configurations de connectivité fonctionnelle dynamique associées à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, tandis que d'autres sont associées à une diminution du risque de cette maladie. Enfin, la méditation a un effet à court et à long terme sur les configurations de connectivité fonctionnelle dynamique.



Au total, ces travaux mettent en évidence le rôle des atteintes des réseaux antéro-temporal et postéro-médial dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. De plus, des modifications de la connectivité fonctionnelle dynamique pourraient sous-tendre l'effet des facteurs impliqués dans la réserve cognitive. Enfin, nos résultats suggèrent que la méditation augmente le temps passé dans une configuration « protectrice » et diminue le temps passé dans une configuration « à risque ».

## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé.....</b>	<b>- 7 -</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>- 9 -</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>- 13 -</b>
<b>Table des illustrations.....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>Index des tableaux.....</b>	<b>- 15 -</b>
<b>1. INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>- 16 -</b>
<b>1.1. La maladie d'Alzheimer.....</b>	<b>- 17 -</b>
<b>1.2. Epidémiologie.....</b>	<b>- 17 -</b>
1.2.1. Prévalence et incidence.....	- 17 -
1.2.2. Facteurs de risques démographiques.....	- 19 -
1.2.3. Facteurs de risque génétiques.....	- 20 -
1.2.4. Facteurs de risque et de protection environnementaux.....	- 22 -
1.2.4.1. Facteurs protecteurs.....	- 23 -
1.2.4.2. Facteurs de risque.....	- 26 -
<b>1.3. Neuropathologie.....</b>	<b>- 30 -</b>
1.3.1. Dégénérescences neurofibrillaires.....	- 31 -
1.3.1.1. Protéine tau.....	- 31 -
1.3.1.2. Topographie des dégénérescences neurofibrillaires.....	- 32 -
1.3.1.3. Corrélation anatomo-clinique.....	- 34 -
1.3.2. Protéines Bêta-amyloïdes.....	- 34 -
1.3.2.1. Plaques amyloïdes.....	- 34 -
1.3.2.2. Topographies des plaques amyloïdes.....	- 36 -
1.3.2.3. Corrélation anatomo-clinique.....	- 37 -
1.3.3. Pertes neuronales et synaptiques.....	- 38 -
1.3.4. Co-pathologies.....	- 39 -
<b>1.4. Neuropsychologie.....</b>	<b>- 40 -</b>
1.4.1. Troubles de la mémoire.....	- 40 -
1.4.2. Troubles des fonctions exécutives.....	- 43 -
1.4.3. Troubles instrumentaux.....	- 44 -
1.4.4. Hétérogénéité phénotypique.....	- 46 -
<b>1.5. Neuroimagerie.....</b>	<b>- 46 -</b>

<b>1.5.1. Atrophie de la substance grise</b> .....	<b>47 -</b>
1.5.1.1. Atrophie hippocampique et des régions du lobe temporal interne.....	47 -
1.5.1.2. Atrophie corticale.....	48 -
1.5.1.3. Différents profils d'atrophie.....	48 -
<b>1.5.2. Hypométabolisme</b> .....	<b>50 -</b>
<b>1.5.3. Imagerie moléculaire</b> .....	<b>51 -</b>
1.5.3.1. Imagerie des plaques amyloïdes.....	51 -
1.5.3.2. Imagerie Tau.....	53 -
<b>1.6. Biomarqueurs du liquide céphalorachidien</b> .....	<b>54 -</b>
<b>1.6.1. Peptide A<math>\beta</math>42</b> .....	<b>54 -</b>
<b>1.6.2. Protéine tau totale</b> .....	<b>55 -</b>
<b>1.6.3. Protéine tau phosphorylée</b> .....	<b>56 -</b>
<b>1.6.4. Techniques et utilisation</b> .....	<b>56 -</b>
<b>1.7. Biomarqueurs sanguins</b> .....	<b>57 -</b>
<b>1.8. Critères diagnostiques</b> .....	<b>57 -</b>
<b>1.8.1. Anciens critères diagnostiques</b> .....	<b>58 -</b>
<b>1.8.2. Nouveaux critères diagnostiques</b> .....	<b>59 -</b>
<b>2. CADRE THEORIQUE</b> .....	<b>67 -</b>
<b>2.1. Connectivité fonctionnelle : Généralités</b> .....	<b>68 -</b>
2.1.1. Définition de la connectivité fonctionnelle.....	68 -
2.1.2. Principes de l'IRM fonctionnelle.....	69 -
2.1.3. Connectivité fonctionnelle au repos : étude des réseaux cérébraux.....	71 -
2.1.4. Analyse de corrélation à partir d'une région d'intérêt.....	73 -
2.1.5. Analyse en composantes indépendantes.....	74 -
<b>2.2. Connectivité fonctionnelle du lobe temporal interne</b> .....	<b>75 -</b>
2.2.1. Anatomie du lobe temporal interne : une structure complexe.....	76 -
2.2.2. Description des réseaux du lobe temporal interne.....	77 -
2.2.2.1. Réseau antéro-temporal.....	78 -
2.2.2.2. Réseau postéro-médial.....	78 -
2.2.3. Rôle des réseaux du lobe temporal interne.....	79 -
2.2.3.1. Réseau antéro-temporal et lobe temporal interne antérieur.....	79 -
2.2.3.2. Réseau postéro-médial et lobe temporal interne postérieur.....	81 -
2.2.3.3. Le modèle "Binding of Item and Context".....	82 -

<b>2.2.4. Atteinte des réseaux du lobe temporal interne dans la maladie d'Alzheimer .....</b>	<b>83 -</b>
2.2.4.1. Atteinte du réseau PM : diminution de la connectivité.....	83 -
2.2.4.2. Atteinte du réseau AT : des résultats contradictoires.....	84 -
2.2.4.3. Lobe temporal interne : une hyperconnectivité.....	85 -
2.2.4.4. Principaux résultats de la littérature.....	85 -
<b>2.3. Connectivité fonctionnelle dynamique .....</b>	<b>89 -</b>
<b>2.3.1. Définition de la connectivité fonctionnelle dynamique.....</b>	<b>89 -</b>
<b>2.3.2. Etapes de l'analyse de la connectivité fonctionnelle dynamique.....</b>	<b>92 -</b>
<b>2.3.3. Paramètres étudiés.....</b>	<b>94 -</b>
<b>2.3.4. Limites.....</b>	<b>94 -</b>
<b>2.3.5. Atteinte de la connectivité fonctionnelle dynamique .....</b>	<b>96 -</b>
2.3.5.1. Au cours du vieillissement.....	96 -
2.3.5.2. Dans la maladie d'Alzheimer .....	96 -
2.3.5.3. Association avec les performances cognitives.....	98 -
2.3.5.4. Synthèse des données de la littérature.....	99 -
<b>2.4. Méditation.....</b>	<b>102 -</b>
<b>2.4.1. Définition et origine.....</b>	<b>102 -</b>
<b>2.4.2. Les différents exercices de méditation.....</b>	<b>103 -</b>
<b>2.4.3. Méditation et connectivité fonctionnelle « statique ».....</b>	<b>105 -</b>
2.4.3.1. Connectivité fonctionnelle au cours de la méditation .....	105 -
2.4.3.2. Connectivité fonctionnelle au repos chez des experts en méditation .....	107 -
2.4.3.3. Interventions de méditation.....	108 -
2.4.3.4. Synthèse des principaux résultats .....	109 -
<b>2.4.4. Méditation et connectivité fonctionnelle dynamique.....</b>	<b>111 -</b>
<b>3. ETUDES REALISEES .....</b>	<b>113 -</b>
<b>3.1. Problématique générale et objectifs.....</b>	<b>114 -</b>
<b>3.2. Etude I : Longitudinal changes in hippocampal network connectivity in Alzheimer's disease .....</b>	<b>115 -</b>
<b>3.3. Etude II : Dynamic functional connectivity patterns associated with Alzheimer's disease risk .....</b>	<b>169 -</b>
<b>3.4. Etude III : Dynamic functional connectivity states associated with meditation.....</b>	<b>218 -</b>
<b>4. DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>274 -</b>
<b>4.1. Synthèse des résultats.....</b>	<b>275 -</b>
<b>4.2. Réseaux AT/PM : spécificités et interactions.....</b>	<b>277 -</b>
4.2.1. Diminutions et augmentations de la connectivité .....	277 -
4.2.2. Lien avec les déficits cognitifs.....	279 -

4.2.3. Lien avec la topographie des lésions de la maladie d'Alzheimer.....	280 -
4.2.4. Modèle explicatif .....	282 -
<b>4.3. Connectivité dynamique, facteurs liés au mode de vie et effets de la méditation ..</b>	<b>283 -</b>
4.3.1. De la connectivité « statique » à la connectivité dynamique.....	283 -
4.3.2. La connectivité dynamique : un mécanisme de la réserve cognitive ? .....	285 -
4.3.3. La méditation : un effet protecteur ? .....	287 -
4.3.4. Hypothèses.....	288 -
<b>4.4. Limites .....</b>	<b>289 -</b>
<b>4.5. Conclusions et perspectives .....</b>	<b>291 -</b>
<b>5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>293 -</b>
<b>6. ANNEXES .....</b>	<b>369 -</b>
6.1. Curriculum Vitae .....	370 -

## LISTE DES ABREVIATIONS

A $\beta$  : Peptide  $\beta$ -amyloïde

APOE : Apolipoprotéine E

APP : *Amyloid Precursor Protein*

AT : Antéro-temporal

BOLD : Blood Oxygen Level Dependent

DMN : *Default Mode Network* (réseau du mode par défaut)

ECN: *Executive control network* (reseau du contrôle exécutive)

FDG : Fluorodésoxyglucose

IC : Intervalle de confiance

ICA : *Independent Component Analysis*

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMAP : Imagerie Multimodale de la Maladie d'Alzheimer à un stade Précoce

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDL : Low-Density Lipoprotein

MCI : *Mild Cognitive Impairment*

MMSE : *Mini Mental State Examination*

NIA-AA : *National Institute of Aging-Alzheimer's Association*

PM : Postéro-médial

PACC5 : *Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5*

SCD : *Subjective Cognitive Decline*

TEP : Tomographie par Emission de Positons

## TABLE DES ILLUSTRATIONS.....

Figure 1 - Projection du nombre de personnes atteintes de trouble neurocognitif majeur. ....	- 19 -
Figure 2 - Risque de maladie d'Alzheimer en fonction du génotype ApoE.....	- 21 -
Figure 3 - Facteurs de risque et protecteurs potentiels de la maladie d'Alzheimer .....	- 23 -
Figure 4 - Protéines tau. ....	- 32 -
Figure 5 - Progression des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Braak .....	- 33 -
Figure 6 - Plaques amyloïdes.....	- 35 -
Figure 7 - Topographie des plaques amyloïdes.....	- 37 -
Figure 8 - Co-pathologies dans la Maladie d'Alzheimer.....	- 40 -
Figure 9 - Différents profils d'atrophie dans la maladie d'Alzheimer .....	- 50 -
Figure 10 - Couplage neurovasculaire.....	- 70 -
Figure 11 - Huit réseaux cérébraux de repos couramment identifiés.....	- 73 -
Figure 12 - Anatomie du lobe temporal interne .....	- 77 -
Figure 13 - Réseaux antéro-temporal et postéro-médial.....	- 78 -
Figure 14 - Principes de la connectivité fonctionnelle dynamique .....	- 91 -
Figure 15 - Principales étapes de l'analyse de la connectivité fonctionnelle dynamique.....	- 93 -
Figure 16 - Modèle de la méditation de type attention focalisée.....	- 107 -
Figure 17 - Principales régions impliquées dans la médiation .....	- 109 -
Figure 18 - Synthèse des résultats de l'étude 1.....	- 276 -
Figure 19 - Synthèse des résultats des études 2 & 3.....	- 276 -
Figure 20 - Modèle proposé par Jagust et al., 2018.....	- 282 -
Figure 21 - Modèle proposé par Pasquini et al., 2019 .....	- 283 -

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 – Critères cliniques de trouble cognitif léger et de maladie d’Alzheimer probable du NIA-AA de 2011.....	- 60 -
Tableau 2 – Critères diagnostiques de MCI et de maladie d’Alzheimer du NIA-AA de 2011.....	- 62 -
Tableau 3 – Critères diagnostiques de trouble cognitif léger et majeur selon le DSM-V. ....	- 63 -
Tableau 4 – Groupes de biomarqueurs. D’après Jack et al., 2018. ....	- 65 -
Tableau 5 – Profil des biomarqueurs ATN et catégorie correspondante. D’après Jack et al., 2018. ....	- 65 -
Tableau 6 – Principaux résultats concernant l’atteinte de la connectivité du lobe temporal interne au cours du vieillissement et aux différents stades de la maladie d’Alzheimer .....	- 85 -
Tableau 7 – Principaux résultats concernant l’atteinte de la connectivité dynamique au cours du vieillissement et aux différents stades de la maladie d’Alzheimer .....	- 100 -
Tableau 8 – Etudes sur les modifications de la connectivité fonctionnelle associées à la méditation....	- 110 -



# 1. INTRODUCTION GENERALE

## 1.1. LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par un déclin cognitif progressif conduisant à une perte d'autonomie. Elle porte le nom du médecin allemand Aloïs Alzheimer, qui l'a décrite pour la première fois en 1907 à partir du cas d'Auguste Deter (Berchtold & Cotman, 1998), une patiente de 51 ans présentant des troubles du comportement et de la mémoire. En réalisant en l'autopsie du cerveau de la patiente à l'aide des techniques récemment développées d'imprégnation argentique, Aloïs Alzheimer décrit les deux lésions qui caractérisent cette maladie : les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires et les plaques séniles extracellulaires. Pendant plusieurs années, la pathologie décrite par Aloïs Alzheimer est considérée comme rare et n'atteignant que les sujets jeunes, comme c'est le cas d'Auguste Deter. Par la suite, des études neuropathologiques démontrent que les mêmes lésions sont présentes chez les sujets âgés atteints de troubles de la cognitifs.

## 1.2. EPIDEMIOLOGIE

### 1.2.1. Prévalence et incidence

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la maladie d'Alzheimer représente 60 à 70% des formes de trouble neurocognitif majeur.

En France, il n'existe pas de registre national permettant de déterminer avec précision la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Les données issues des cohortes en population générale, telles que présentées dans l'étude Paquid, estiment la prévalence du troubles neurocognitif majeur après 65 ans à 9% pour les femmes et 6% pour les hommes, et à 20%

et 13% respectivement après 75 ans (Ramaroson et al., 2003). La maladie d'Alzheimer toucherait actuellement 900 000 personnes en France selon l'Inserm.

Dans le monde, l'Organisation mondiale de la santé estime à près de 50 millions le nombre de personnes atteintes de trouble neurocognitif majeur, avec une prévalence de 6 à 8% chez les sujets de plus de 60 ans (A, A, & M, 2015).

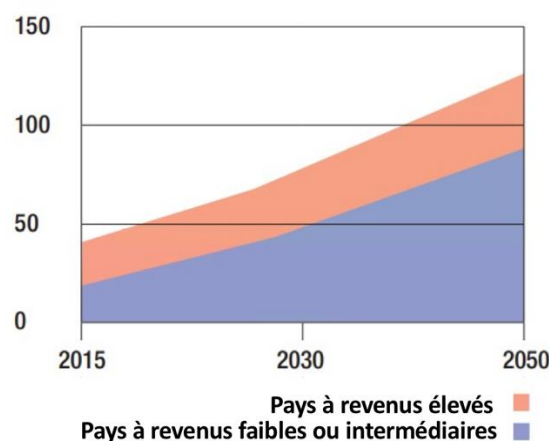
Les données les plus récentes indiquent que la prévalence du trouble neurocognitif majeur pourrait doubler en Europe et tripler dans le monde d'ici à 2050. Le nombre de cas de trouble neurocognitif majeur pourrait ainsi atteindre plus de 150 millions en 2050 (**Figure 1**). Cette projection se base sur des taux d'incidence et de prévalence stables et tient compte de l'augmentation du nombre de personnes à risque liée au vieillissement de la population. Elle est largement attribuée à la forte augmentation du nombre de cas dans les pays à revenus faibles et intermédiaires (A et al., 2015).

Alors que le vieillissement de la population s'accompagne d'une augmentation du nombre de troubles neurocognitifs majeurs, plusieurs études font état d'une diminution de sa prévalence et/ou de son incidence en Europe, en particulier chez les femmes (Grasset et al., 2016; Schrijvers et al., 2012; Wu et al., 2016) ainsi que dans le monde, notamment aux Etats-Unis (Satizabal, Beiser, & Seshadri, 2016). Bien que les facteurs contribuant à cette baisse ne soient pas parfaitement identifiés, une augmentation du niveau d'éducation et une meilleure prise en charge des facteurs cardio-vasculaires y ont probablement contribué (F. E. Matthews et al., 2013; Pérès et al., 2017; Satizabal et al., 2016). Ce n'est pas le cas des pays asiatiques, en particulier la Chine, dans lesquels une augmentation de la prévalence du trouble neurocognitif majeur a été constatée (K. Y. Chan et al., 2013; Jia et al., 2020).

Malgré cette tendance positive dans les pays occidentaux, compte tenu du vieillissement de la population, une augmentation du nombre de cas de trouble neurocognitif majeur est cependant à prévoir dans les prochaines années. De plus, la maladie d'Alzheimer reste encore largement sous-diagnostiquée, puisque le rapport européen de l'Alzheimer COoperative Valuation in Europe (ALCOVE) estime qu'environ la moitié des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne reçoivent pas de diagnostic et ne sont pas pris en soins (Brooker, La Fontaine, Evans, Bray, & Saad, 2014).

Si le vieillissement de la population entraîne une augmentation du nombre de sujets atteints, la maladie d'Alzheimer reste donc accessible à des actions de prévention.

Nombre de personnes avec un trouble neurocognitif majeur (millions)



**Figure 1** - Projection du nombre de personnes atteintes de trouble neurocognitif majeur dans le monde en 2050. D'après le World Alzheimer Report (2015).

## 1.2.2. Facteurs de risques démographiques

Comme nous venons de le voir, l'âge représente le facteur de risque principal de maladie d'Alzheimer (Hebert et al., 2010).

Le risque de maladie d'Alzheimer également plus élevé au cours de la vie chez les femmes, avec un ratio d'environ 1,5 femmes pour un homme. Ceci s'explique principalement par une

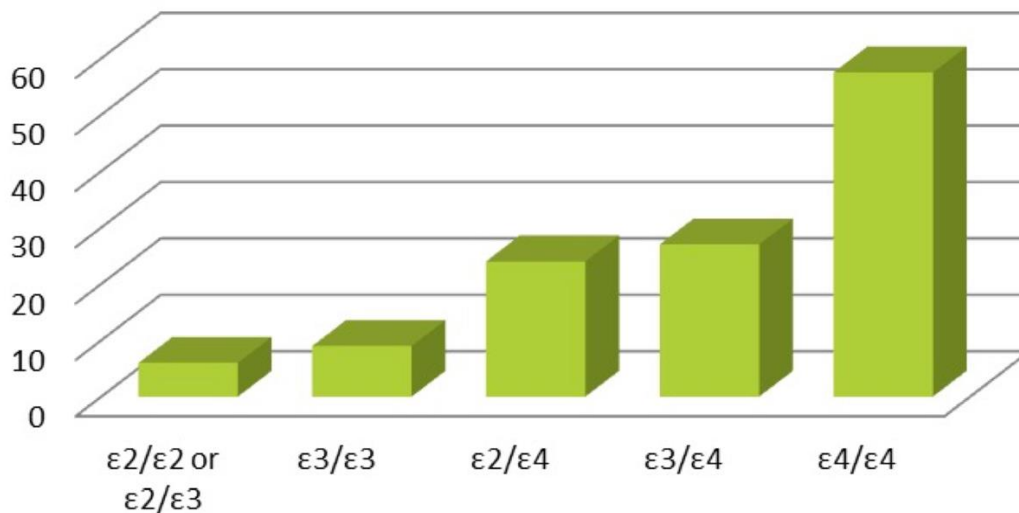
plus grande espérance de vie chez les femmes (Mielke, Vemuri, & Rocca, 2014). En effet, le fait que le sexe et/ou le genre représentent en eux-mêmes un surrisque de maladie d'Alzheimer, en lien avec des facteurs biologiques et/ou socio-culturels reste controversé. Plusieurs études, majoritairement européennes, montrent une plus forte prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les femmes, notamment après 80 ans (Andersen et al., 1999; Fiest et al., 2016; Letenneur et al., 1999). Cependant, cette différence n'est pas retrouvée dans d'autres études (Mielke et al., 2014), ni dans une méta-analyse relativement récente (Fiest et al., 2016).

### 1.2.3. Facteurs de risque génétiques

#### Gène de l'Apolipoprotéine E

Les facteurs génétiques représentent indubitablement une part importante du risque de maladie d'Alzheimer (Gatz et al., 2006). En effet, celui-ci est déterminé à 60 à 80% par des facteurs génétiques. Les études réalisées chez les jumeaux montrent ainsi une concordance de 32% pour les jumeaux monozygotes et de 9% pour les jumeaux dizygotes (Pedersen, Gatz, Berg, & Johansson, 2004). Si plus de 40 gènes associés à la maladie d'Alzheimer ont été identifiés, le gène de l'Apolipoprotéine E (ApoE) est celui d'entre eux qui contribue le plus au risque de la maladie. Ce gène présente trois allèles (ApoE2, ApoE3 et ApoE4). L'allèle ApoE4 est associé à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, tandis que l'allèle ApoE2 a un effet protecteur. Ainsi, les personnes porteuses d'une copie de l'allèle ApoE4 ont un risque de maladie d'Alzheimer multiplié par 3 à 5 fois comparé à celui des porteurs de deux allèles ApoE3, tandis que celles qui portent deux copies de l'allèle ApoE4 ont un risque 8 à 12 fois supérieur (Loy, Schofield, Turner, & Kwok, 2014; Michaelson, 2016) (**Figure 2**).

### Risque approximatif de maladie d'Alzheimer (%) en fonction du génotype ApoE



**Figure 2 - Risque de maladie d'Alzheimer en fonction du génotype ApoE.** Pourcentage de risque estimé à l'âge de 85 ans, en moyenne chez les hommes et les femmes. D'après Genin et al., *Molec Psych*, 2011.

### Nouveaux variants de susceptibilité génétique

De nouveaux facteurs de risque génétiques ont plus récemment été identifiés grâce à l'utilisation de techniques de séquençage à haut débit. Les études d'association génomique (GWAS pour *Genomes Wide Association Studies*) décrivent les variations interindividuelles des nucléotides sur le génome entier. Des techniques plus récentes permettent de focaliser l'analyse uniquement sur la partie codante du génome (WES pour *Whole Exome Sequencing*). Ces études permettent d'identifier les variants génétiques qui sont plus fréquents chez les patients en comparaison avec les sujets sains.

Ces variants génétiques sont caractérisés par leur risque relatif de maladie d'Alzheimer et par leur fréquence dans la population de patients. Ainsi, des variants génétiques fréquents à effet faible, tels que les variants des gènes BIN1 et PICALM ont été mis en évidence (Kunkle et al., 2019). Plus récemment, des variants génétiques rares à effet modéré, tels que les

variants des gènes TREM2, SORL1 et ABCA7 ont également été identifiés (Dominique Campion, Charbonnier, & Nicolas, 2019; Le Guennec et al., 2016; Nicolas et al., 2016).

Ces variants génétiques pris isolément sont donc globalement associés à des risques relatifs faibles ou modérés, comparativement au risque associé au gène de l'ApoE. Cependant, la somme de tous ces variants constitue en réalité un facteur génétique important de la maladie d'Alzheimer à l'échelle de la population, avec un odds ratio allant de 2.5 pour le variant ABCA7 à 6.3 en moyenne pour le variant TREM2 (Bellenguez et al., 2017).

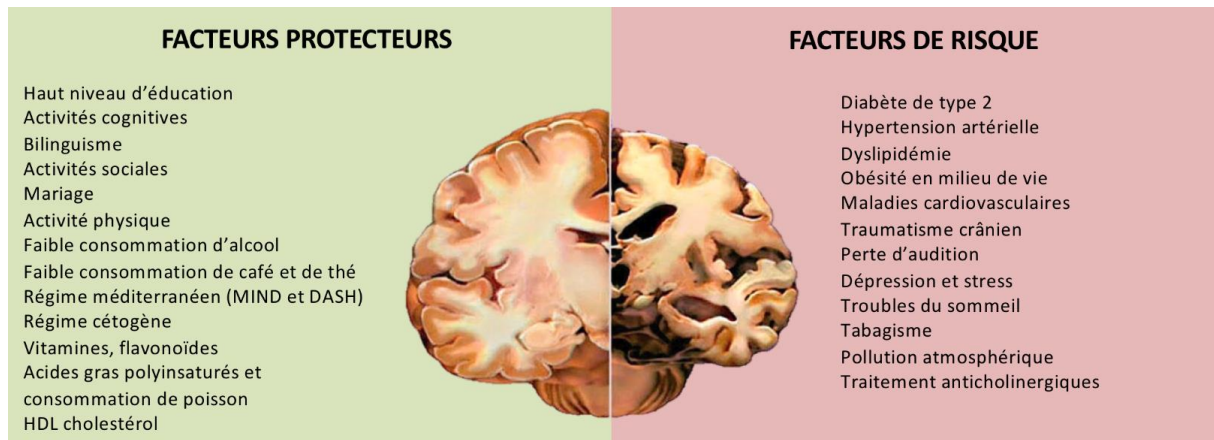
## Formes autosomiques dominantes

Enfin, il existe des mutations génétiques monogéniques autosomiques dominantes responsables de formes familiales de maladie d'Alzheimer. Ces mutations sont situées au niveau des gènes APP, PSEN1 et PSEN2. Elles sont extrêmement rares puisqu'elles ne représentent que 1 à 2 % des formes de maladie d'Alzheimer. Ces mutations obéissent à un déterminisme mendélien avec une pénétrance complète. Elles sont caractérisées par un âge de début précoce, en général avant 60 ans (D. Campion et al., 1999; Wallon et al., 2012).

### 1.2.4. Facteurs de risque et de protection environnementaux

Bien que le déterminisme génétique représente une part importante du risque de maladie d'Alzheimer, les facteurs environnementaux jouent également un rôle non négligeable. En effet, la part du risque de maladie d'Alzheimer attribuée à l'environnement est d'environ 40%. Le dernier rapport de la commission du Lancet sur la prévention du trouble neurocognitif majeur met en lumière la fraction attribuable dans la population aux douze principaux facteurs de risque modifiables de trouble neurocognitif majeur toutes causes

confondues (Livingston et al., 2020). Les facteurs de risques et protecteurs associés à la maladie d'Alzheimer (X.-X. Zhang et al., 2021) sont détaillés sur la **Figure 3**.



**Figure 3 - Facteurs de risque et protecteurs potentiels de la maladie d'Alzheimer.** MIND = Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegeneration Delay, DASH = Dietary Approach to Stop Hypertension. D'après Zhang et al., J Prev Alz Dis, 2021.

#### 1.2.4.1. Facteurs protecteurs

- Le haut niveau d'éducation représente le facteur de protection le plus important de la maladie d'Alzheimer (Livingston et al., 2020; Norton, Matthews, Barnes, Yaffe, & Brayne, 2014; Satizabal et al., 2016). L'éducation permet de réduire à la fois le risque de la maladie et de retarder l'âge de début des symptômes (Andrews et al., 2021). L'effet bénéfique du niveau d'étude sur la cognition serait principalement lié à l'éducation reçue avant l'âge de 20 ans (Kremen et al., 2019). Environ 7% des troubles neurocognitifs majeurs sont liés à un faible niveau d'éducation après ajustement pour tous les autres facteurs de risque (Livingston et al., 2020).
- L'activité cognitive tout au long de la vie, y compris à un âge avancé, réduit le risque de maladie d'Alzheimer et ralentit le déclin cognitif (R. S. Wilson, Scherr, Schneider, Tang, & Bennett, 2007; Robert S. Wilson et al., 2002). Il a par exemple été montré qu'un âge de la retraite plus tardif était associé à une réduction du risque de trouble neurocognitif majeur (Grotz et al., 2016). La relation entre les activités cognitives et la



réduction du risque de maladie d'Alzheimer semble être en grande partie indépendante du développement des lésions neuropathologiques de la maladie (Bennett, Arnold, Valenzuela, Brayne, & Schneider, 2014; Robert S. Wilson et al., 2013; H. Xu et al., 2019). Ceci suggère l'existence d'un ensemble de mécanismes, regroupés sous le concept de réserve cognitive, qui participe à la préservation des fonctions cognitives en présence des lésions neuropathologiques (Stern, 2006).

- Les activités sociales sont également impliquées dans la réserve cognitive. En effet, les activités sociales diminuent le risque de maladie d'Alzheimer, bien que cet effet soit modeste (Saito, Murata, Saito, Takeda, & Kondo, 2018; Sommerlad, Sabia, Singh-Manoux, Lewis, & Livingston, 2019), possiblement en atténuant l'effet des lésions de la maladie d'Alzheimer sur la cognition (Bennett, Schneider, Tang, Arnold, & Wilson, 2006) (voir aussi pour revue (Bennett et al., 2014).
- De nombreuses études ont montré l'intérêt de l'activité physique dans la réduction du risque de maladie d'Alzheimer. Dans une étude japonaise, la pratique régulière d'une activité physique était associée à une diminution de moitié du risque de maladie d'Alzheimer (Kishimoto et al., 2016). Cet effet protecteur est confirmé dans de nombreuses études (Hersi et al., 2017). Les exercices en aérobic semblent particulièrement bénéfiques sur le plan cognitif, notamment pour l'amélioration des fonctions exécutives (Guadagni et al., 2020). Cependant, une autre étude (Whitehall) effectuée sur une durée de 28 ans n'a pas montré d'effet protecteur de l'activité physique sur le risque de maladie d'Alzheimer, ce qui pose la question d'une causalité inversée, autrement dit, la diminution de l'activité physique pourrait être un prodrome de la maladie (Sabia et al., 2017).

- Le bilinguisme pourrait également améliorer la réserve cognitive. En effet il a été montré que les personnes bilingues développent les symptômes de la maladie d'Alzheimer environ quatre ans plus tard que les personnes monolingues (Bialystok, Martin, & Viswanathan, 2005), possiblement par le biais d'une amélioration de leurs fonctions exécutives liée à la nécessité d'inhiber en permanence l'une des deux langues (Green, 1998).
- Sur le plan de l'alimentation, trois régimes ont montré une diminution du risque de maladie d'Alzheimer : le régime méditerranéen avec un hazard ratio de 0.46 (IC 95% 0.26-0.79), le régime MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) avec un hazard ratio de 0.47 (IC 95% 0.26-0.7) et le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) avec un hazard ratio de 0.61 (IC 95% 0.38-0.97) (Morris et al., 2015). Récemment, une étude française cas-témoins réalisée à partir de la cohorte des Trois Cités a montré que les habitudes alimentaires des personnes ayant développé un trouble neurocognitif majeur était peu variées et centrées sur la consommation de charcuterie, associée aux féculents, boissons alcoolisées et snacks, tandis que celles des personnes n'ayant pas développé de trouble neurocognitif majeur étaient beaucoup plus diversifiées et centrés autour de la consommation de légumes, fruits, et produits de la mer (Samieri et al., 2020).
- Enfin, plusieurs études longitudinales européennes et américaines montrent une association entre la consommation de café et une diminution du risque de maladie d'Alzheimer, pour une consommation estimée entre 2 et 4 tasses par jour selon les

études (~200 à 400 mg/j) (Lindsay et al., 2002; Maia & de Mendonça, 2002; Ritchie et al., 2007; van Gelder et al., 2007).

### 1.2.4.2. Facteurs de risque

#### Facteurs de risques cardio-vasculaires

A l'inverse, plusieurs facteurs ont été identifiés comme étant des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. En premier lieu, les facteurs de risques cardiovasculaires tels que le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité et la consommation excessive d'alcool augmentent le risque de maladie d'Alzheimer.

- Le diabète est associé à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer avec un risque relatif de 1.43 (intervalle de confiance (IC) 95% 1.25-1.62), selon une méta-analyse effectuée à partir de 24 études longitudinales (Xue et al., 2019).
- L'hypertension en milieu de vie est associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer de 22% pour chaque augmentation de 10% de la pression artérielle systolique (IC 95% 1.15-1.30) (Jung et al., 2021; Kivipelto et al., 2002). Une hypertension en milieu de vie qui persiste après 65 ans est aussi associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, avec un hazard ratio de 1.73 (IC 95% 1.02–2.94) (McGrath et al., 2017). Cependant, à l'inverse, une diminution de la pression artérielle systolique ou diastolique après 65 ans, chez les patients auparavant hypertendus, est également associée à un surrisque de maladie d'Alzheimer (McGrath et al., 2017; Verghese, Lipton, Hall, Kuslansky, & Katz, 2003; Walker et al., 2019).
- L'obésité en milieu de vie est associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer avec un hazard ratio de 1.20 (IC 95% 1.09-1.33) et 1.39 (IC 95% 1.03-1.87)

(Fitzpatrick et al., 2009; Tolppanen et al., 2014). En revanche, après 65 ans, un indice de masse corporelle bas ou une perte de poids importante est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer (Fitzpatrick et al., 2009; Hughes, Borenstein, Schofield, Wu, & Larson, 2009; Tolppanen et al., 2014). Ce lien est complexe et encore mal compris, et pourrait en partie s'expliquer par un effet de causalité inversée (la perte de poids serait un prodrome de la maladie) (Hughes et al., 2009).

- La consommation excessive d'alcool a été récemment ajoutée à la liste des facteurs de risque de trouble neurocognitif majeur établie par la commission du Lancet (Livingston et al., 2020). Une consommation élevée d'alcool est en effet associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer en comparaison à une consommation faible avec un hazard ratio de 1.47 dans l'étude norvégienne HUNT (CI 95 % 1.00-2.16), indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire (Langballe et al., 2015). L'augmentation du risque surviendrait à partir d'une consommation supérieure à 12 g/jour et serait importante (environ 10%) après 38 g/jour selon une méta-analyse (Handing, Andel, Kadlecova, Gatz, & Pedersen, 2015; W. Xu et al., 2017). La relation entre la consommation et le risque de maladie d'Alzheimer est cependant complexe. En effet, plusieurs études soulignent qu'à l'inverse une faible consommation d'alcool (< 12 g/jour) est associée à une diminution du risque de maladie d'Alzheimer par comparaison avec l'absence de consommation (Ilomaki, Jokanovic, Tan, & Lonroos, 2015; M. Koch et al., 2019; Langballe et al., 2015). Cet effet protecteur de l'alcool concernerait cependant uniquement la consommation de vin (W. Xu et al., 2017).
- L'hypercholestérolémie, en particulier une augmentation du LDL-cholestérol, est également associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, même

après ajustement pour le génotype APOE4 dans l'étude des Trois Cités (Schilling et al., 2017). Le HDL-cholestérol serait en revanche protecteur (Svensson et al., 2019). Cependant, certaines études ne retrouvent pas d'association entre une hypercholestérolémie et la maladie d'Alzheimer (G. Li et al., 2005; Reitz, Tang, Luchsinger, & Mayeux, 2004), ou bien une association concernant uniquement l'hypercholestérolémie en milieu de vie, mais pas après 65 ans (Anstey, Lipnicki, & Low, 2008).

## Facteurs psycho-affectifs

Les facteurs psycho-affectifs occupent une place importante dans l'augmentation du risque de maladie d'Alzheimer.

- La dépression chez les sujets âgés est associée de manière significative à une augmentation du risque de trouble neurocognitif majeur toutes causes confondues et de maladie d'Alzheimer avec un odds ratio de 1.65 (IC 95% 1.42-1.92) (Diniz, Butters, Albert, Dew, & Reynolds, 2013). Cependant, le lien éventuel de cause à effet entre dépression et maladie d'Alzheimer n'est pas clairement établi à ce jour (Andrews et al., 2021), puisque les symptômes dépressifs sont également des signes précoces bien connus de la maladie (Singh-Manoux et al., 2017).
- L'anxiété augmente également le risque de trouble neurocognitif majeur (Gulpers et al., 2016) et de déclin cognitif chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Pietrzak et al., 2015).
- Les troubles psychiatriques liés au stress (comme les états de stress post-traumatiques et autres maladies apparentées) sont également associés à une augmentation du

risque de maladie d'Alzheimer avec un hazard ratio de 1.36 (IC 95% 1.12-1.67). Enfin, il a été montré un lien entre le stress professionnel en milieu de vie et le risque de développer ultérieurement une maladie d'Alzheimer avec un odds ratio de 1.55 (IC 95% 1.19 – 2.36) dans la cohorte CAIDE suivie pendant une trentaine d'années (Sindi et al., 2016).

## Autres facteurs de risque

- La perte d'audition est le facteur le plus fortement associée à une augmentation du risque de trouble neurocognitif majeur toutes causes confondues (Livingston et al., 2020). Plus spécifiquement, elle augmente le risque de maladie d'Alzheimer avec un odds ratio de 1.39 (IC 95% 1.05-1.84) (Hung et al., 2015). Inversement, l'appareillage auditif diminue le déclin cognitif (Maharani et al., 2018).
- Les traumatismes crâniens sont également une cause de trouble neurocognitif majeur. Ce risque augmente avec le nombre et la sévérité des traumatismes, mais le surrisque reste notable même pour les traumatismes crâniens moins sévères qui n'entraînent pas de perte de connaissance (Barnes et al., 2018; Tolppanen, Taipale, & Hartikainen, 2017). Il existe une accumulation pathologique de plaques amyloïdes chez les patients traumatisés crâniens, notamment aux niveau des zones lésées (Steven T. DeKosky et al., 2007; Ikonovic et al., 2004; G. W. Roberts, Gentleman, Lynch, & Graham, 1991). Des études récentes montrent également une augmentation de la pathologie tau après un traumatisme crânien (Gorgoraptis et al., 2019).
- Les troubles du sommeil sont de plus en plus étudiés et constituent également un facteur de risque de maladie d'Alzheimer. L'apnée du sommeil sévère est associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer avec un odds ratio de 1.66 (IC

95% 1.03 – 2.68), le risque étant cependant atténué après ajustement pour les autres facteurs de risque vasculaires (odds ratio 1.37, IC 95% 0.82, 2.30). Chez les sujets âgés, une durée de sommeil courte (inférieure à 6h) comme longue (supérieure à 8h) augmente le risque de trouble neurocognitif (J.-C. Chen et al., 2016). Une mauvaise qualité de sommeil auto-rapportée, une augmentation de la latence d'endormissement et une fragmentation plus importante du sommeil majorent également le risque de déclin cognitif et maladie d'Alzheimer (Bubu et al., 2017; Diem et al., 2016; Lim, Kowgier, Yu, Buchman, & Bennett, 2013). Il existe probablement une relation bi-directionnelle entre les troubles du sommeil et la maladie d'Alzheimer, puisque les troubles du sommeil facilitent l'accumulation des protéines  $\beta$ -amyloïde et tau, tandis que réciproquement la présence de ces protéines aggrave les troubles du sommeil (C. Wang & Holtzman, 2020).

- Plusieurs études longitudinales montrent un lien entre la pollution atmosphérique et une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer et/ou trouble neurocognitif majeur toutes causes confondues (H. Chen et al., 2017; Oudin, Segersson, Adolfsson, & Forsberg, 2018). Cet effet pourrait être amplifié par les facteurs confondants que sont les maladies cardiovasculaires, qui sont eux-mêmes augmentés par la pollution atmosphérique (Grande, Ljungman, Eneroth, Bellander, & Rizzuto, 2020).
- Enfin, certaines études montrent une association entre certaines carences, dont la carence en vitamine D, et le risque de maladie d'Alzheimer (Littlejohns et al., 2014).

### 1.3. NEUROPATHOLOGIE

Les principales lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer peuvent être classées en lésions positives et négatives. Les lésions positives sont les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles. Les dégénérescences neurofibrillaires sont constituées de protéines tau hyperphosphorylées, tandis que les plaques séniles sont constituées de peptides  $\beta$ -amyloïde et de protéines tau. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer est affirmé par la présence de ces lésions positives. Les lésions négatives sont les pertes neuronales et synaptiques, qui ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer (Charles Duyckaerts, Delatour, & Potier, 2009).

### 1.3.1. Dégénérescences neurofibrillaires

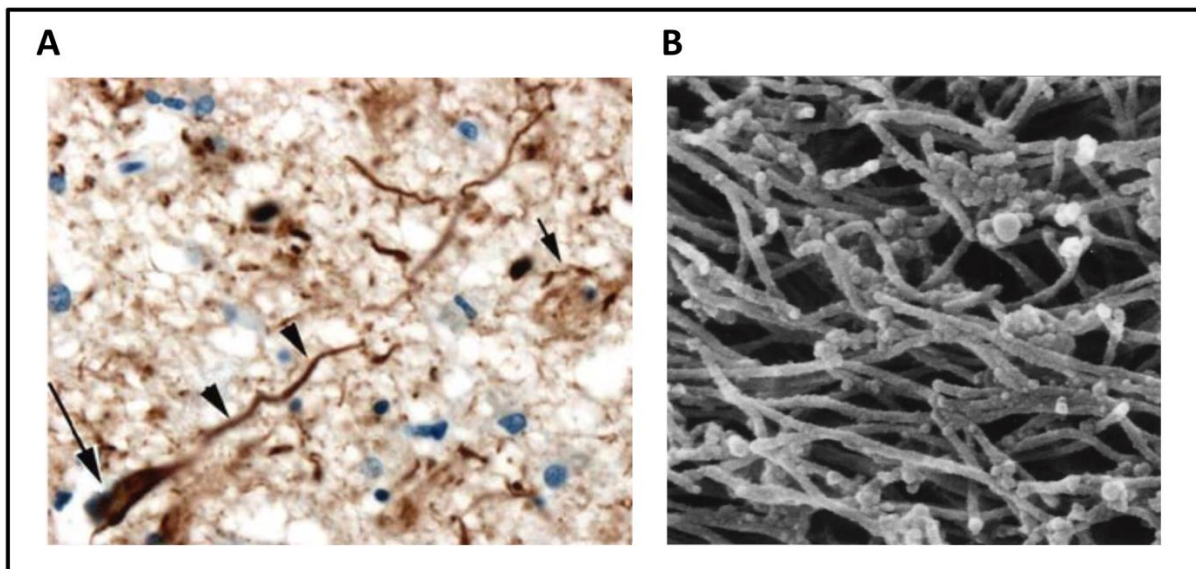
#### 1.3.1.1. Protéine tau

La pathologie neurofibrillaire a été décrite pour la première fois par Aloïs Alzheimer à l'aide de la technique de l'imprégnation argentique, qui a permis de mettre en évidence la présence de fibrilles anormales au niveau du corps cellulaire des neurones. L'observation au microscope électronique des dégénérescences neurofibrillaires (**Figure 4**) a ensuite montré qu'elles sont composées de dépôts intracellulaires de paires de filaments hélicoïdaux (Kidd, 1963), constitués de protéine tau (*tubuline associated unit*) hyperphosphorylée (voir pour revue (Brion, 2006; BrionJP, Nunez, & Flament-Durand, 1985)).

Les protéines tau sont des protéines associées aux microtubules du cytosquelette, impliquées dans la régulation du transport axonal. La phosphorylation anormale de la protéine tau (Grundke-Iqbal et al., 1987) modifie sa conformation et entraîne son détachement des microtubules (Dixit, Ross, Goldman, & Holzbaur, 2008; Fischer et al., 2009) et sa polymérisation en paires de filaments hélicoïdaux (Ballatore, Lee, & Trojanowski, 2007; Götz, Ittner, & Ittner, 2012; Mazanetz & Fischer, 2007). La protéine tau ainsi



hyperphosphorylée s'accumule au niveau du corps cellulaire des neurones, formant les dégénérescences neurofibrillaires, mais également en dehors du corps cellulaire au niveau de dendrites, sous forme de fibres tortueuses (Braak, Braak, Grundke-Iqbal, & Iqbal, 1986). Enfin, la protéine tau s'accumule au niveau de la couronne des plaques séniles.



**Figure 4 - Protéines tau.** A) Accumulation de protéines tau sous forme de dégénérescences neurofibrillaires observées par marquage immunohistochimie au niveau du corps cellulaire (flèches) et sous forme de fibres tortueuses au niveau des dendrites (têtes de flèche). D'après Duyckaerts et al., 2009. B) Dégénérescences neurofibrillaires observées au microscope électronique. D'après Itoh et al., 1997

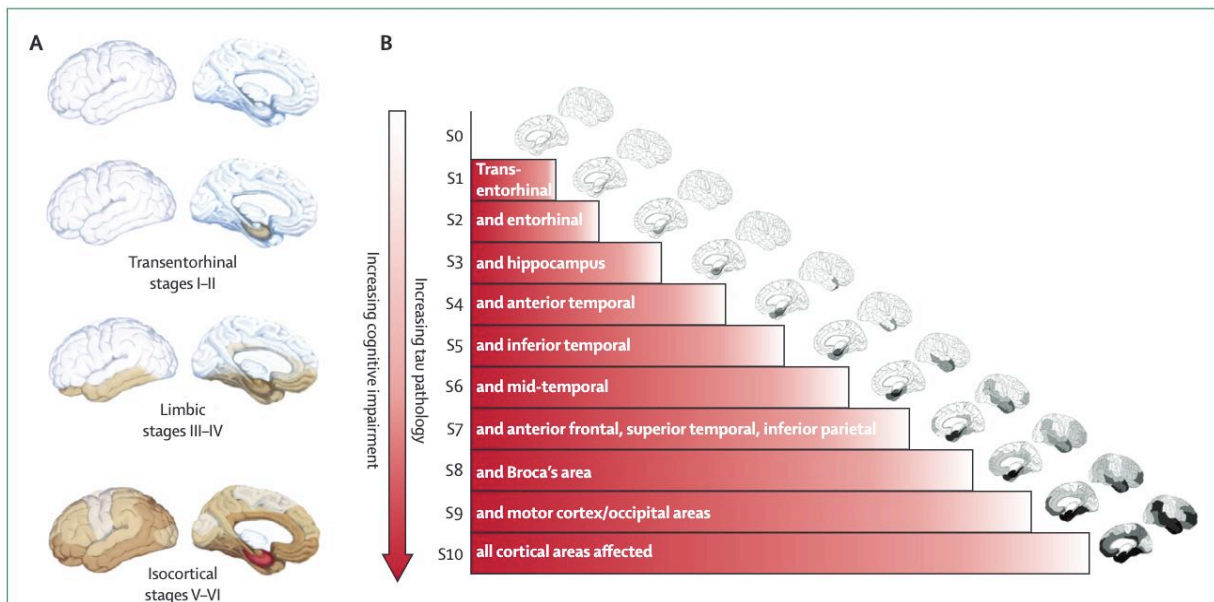
### 1.3.1.2. Topographie des dégénérescences neurofibrillaires

Les dégénérescences neurofibrillaires ont une évolution topographique stéréotypée, suivant un schéma séquentiel en six stades décrit par (Braak & Braak, 1991a) (**Figure 5**). Ces six stades sont regroupés en stades transentorhinaux (stades I et II), limbiques (stades III et IV) et isocorticaux (stades V et VI) :

- **Stade I** : les dégénérescences neurofibrillaires sont localisées uniquement au niveau du cortex transentorhinal, c'est-à-dire à la jonction entre le cortex entorhinal et périrhinal.

- Stade II : les dégénérescences neurofibrillaires s'étendent au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal.
- Stade III : les dégénérescences neurofibrillaires atteignent l'amygdale et les noyaux sous-thalamiques.
- Stade IV : les lésions apparaissent au niveau du cortex associatif.
- Stade V : les lésions concernent l'ensemble du cortex associatif au niveau des aires multimodales puis unimodales.
- Stade VI : les lésions atteignent également les aires sensorielles primaires et donc l'ensemble du néocortex.

La progression des dégénérescences neurofibrillaires au niveau du cortex a ensuite été précisée en 10 stades (Delacourte et al., 1999; C. Duyckaerts, Uchihara, Seilhean, He, & Hauw, 1997).



**Figure 5 - Progression des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Braak et Braal (A) et Delacourte (B). Issu de Villemagne et al., Lancet Neurol, 2015.**

### 1.3.1.3. Corrélation anatomo-clinique

De nombreuses études neuropathologiques montrent une forte association entre la topographie et la quantité des dégénérescences neurofibrillaires et les symptômes cliniques de la maladie d'Alzheimer (Janocko et al., 2012; Murray et al., 2011).

## 1.3.2. Protéines Bêta-amyloïdes

### 1.3.2.1. Plaques amyloïdes

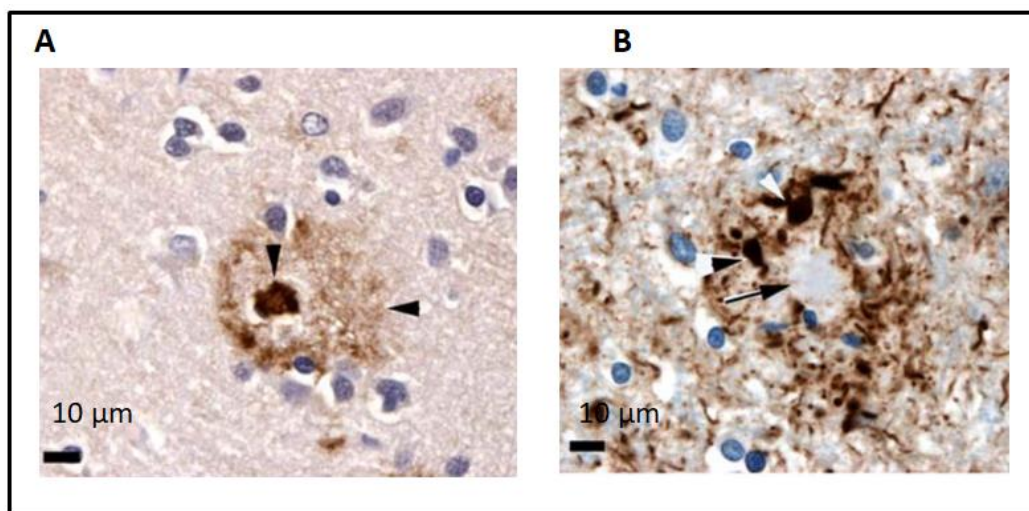
Les plaques amyloïdes, appelées également « plaques séniles » sont principalement constituées de l'accumulation extracellulaire de peptide bêta amyloïde (« A $\beta$  »). Ce peptide A $\beta$  provient du clivage enzymatique de la protéine transmembranaire APP («Amyloid precursor protein») (Kang et al., 1987).

Le clivage de l'APP s'effectue selon deux voies cataboliques :

- Une voie catabolique non amyloïdogénique, qui met en jeu l'enzyme  $\alpha$ -sécrétase. Cette voie, qui est la plus fréquente, ne produit pas de peptide A $\beta$ 42.
- Une voie catabolique amyloïdogénique, caractérisée par un clivage successif par l'enzyme  $\beta$ -sécrétase puis par la  $\gamma$ -sécrétase. Ce double clivage entraîne la production de peptides solubles A $\beta$ .

Le peptide A $\beta$  comporte plusieurs isoformes, dont les principaux sont l'isoforme A $\beta$ 40, qui représente 80 à 90 % des formes de ce peptide, et l'isoforme A $\beta$ 42 qui en représente 5 à 10 %. Alors que ces peptides sont normalement dégradés dans les conditions physiologiques normales, cette dégradation est inefficace dans la maladie d'Alzheimer. L'isoforme A $\beta$ 42, qui a la particularité d'être hydrophobe, s'agrège facilement sous forme soluble oligomérique, fibrillaire, puis sous forme de plaques amyloïdes (Glennner, Wong, Quaranta, & Eanes, 1984).

Les plaques amyloïdes (**Figure 6**), également appelées plaques "neuritiques" ou plaques "séniles" sont des lésions sphériques extracellulaires de 20 à 200  $\mu\text{m}$  de diamètre, caractérisées par un dépôt central de peptide A $\beta$ 42 mesurant 6 à 10  $\mu\text{m}$  (Kawai, Cras, & Perry, 1992; Kidd, 1964). Elles sont également constituées par une couronne de prolongements chargés en protéine tau. Les plaques séniles contiennent également une composante inflammatoire constituée de cellules microgliales et d'interleukines (McGeer et al., 1993). Elles contiennent enfin des ions métalliques tels que le zinc et le fer (voire pour revue (Charles Duyckaerts et al., 2009)). Ces plaques sont le plus souvent localisées à proximité des vaisseaux sanguins.



**Figure 6 - Plaques amyloïdes.** A) Plaquette amyloïde visualisée par immunomarquage du peptide A $\beta$ , formée d'un dépôt central entouré d'un halo de dépôt plus clair (têtes de flèches). B) Couronne de la plaquette amyloïde contenant une accumulation de protéine tau observée par immunomarquage de la protéine tau (têtes de flèches) au contact du cœur de la plaquette (flèche). D'après Duyckaerts et al., 2009.

Contrairement au peptide A $\beta$ 42, qui s'accumule préférentiellement au sein du parenchyme cérébral, le peptide A $\beta$ 40 s'accumule préférentiellement dans l'interstitium des cellules lisses de la média des vaisseaux, constituant l'angiopathie amyloïde, fréquemment associée

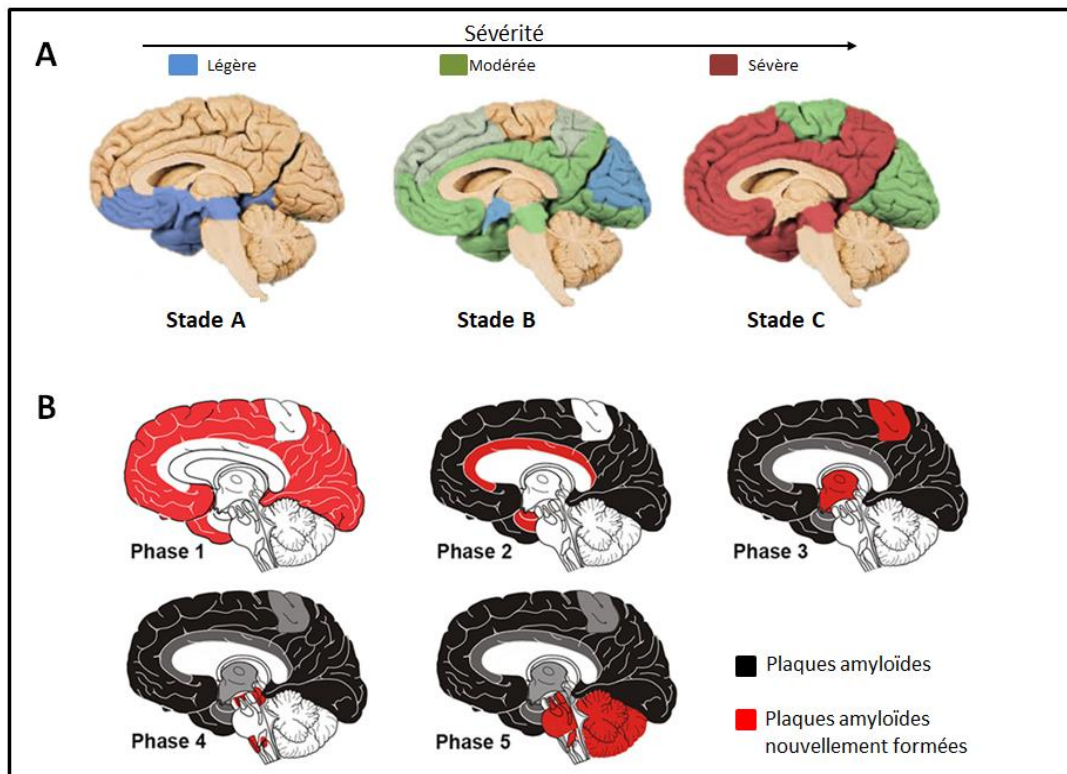
à la maladie d'Alzheimer (Brenowitz, Nelson, Besser, Heller, & Kukull, 2015; Dietmar Rudolf Thal, Griffin, de Vos, & Ghebremedhin, 2008).

### 1.3.2.2. Topographies des plaques amyloïdes

Les dépôts amyloïdes ont une topographie diffuse et hétérogène. Leur diffusion a été décrite en trois stades par Braak et Braak en 1991. Les dépôts amyloïdes intéressent d'abord les aires néocorticales orbito-frontales, temporales et occipitales (stade A). Ils s'étendent ensuite au reste du lobe frontal ainsi qu'au lobe pariétal (stade B) puis ils atteignent les aires corticales sensorielles et motrices (stade C) (Braak & Braak, 1991b).

Un modèle de propagation en 5 stades d'accumulation a par la suite été décrit par Thal et al. (Dietmar R. Thal, Rüb, Orantes, & Braak, 2002a) (**Figure 7**) :

- Stade 1 : les dépôts amyloïdes s'accumulent exclusivement au niveau du néocortex frontal, temporal, pariétal et occipital.
- Stade 2 : extension limbique au niveau du cortex entorhinal, de l'hippocampique, de l'amygdale, de l'insula et du cortex cingulaire
- Stade 3 : extension au niveau des régions sous-corticales (diencephale, striatum, noyaux cholinergiques)
- Stade 4 : atteinte du tronc cérébral (substance noire, noyaux rouges, colliculi, olives bulbaires, formation réticulée).
- Stade 5 : les dépôts amyloïdes sont retrouvés au niveau du reste du tronc cérébral et du cervelet.



**Figure 7 - Topographie des plaques amyloïdes.** (A) Stades de Braak et Braak, 1991. (B) Phases de Thal et al, 2002. (2002). Schéma adapté de Swarbrick et al., 2019 (Swarbrick, Wragg, Ghosh, & Stolzing, 2019) et Thal et al., 2002b (Dietmar R. Thal, Rüb, Orantes, & Braak, 2002b).

### 1.3.2.3. Corrélation anatomo-clinique

Il existe peu de corrélation entre la présence de plaques amyloïdes et les symptômes, la sévérité ou la durée de la maladie (Fleisher et al., 2011; Mintun et al., 2006; Christopher C. Rowe et al., 2010). Les lésions amyloïdes apparaissent environ 20 à 30 ans avant le début des symptômes et atteignent une phase de plateau peu après voire avant l'apparition des premiers symptômes (Bateman et al., 2012; Ingelsson et al., 2004). Les plaques amyloïdes pourraient au contraire exercer un rôle protecteur, en diminuant la quantité de peptides A $\beta$  soluble plus toxiques (Castellani et al., 2009).

Les oligomères A $\beta$  ont une toxicité synaptique directe et sont davantage corrélés à la sévérité de la pathologie (Lue et al., 1999; McLean et al., 1999) que les plaques amyloïdes

elles-mêmes. Ils suscitent un intérêt croissant depuis une dizaine d'années. Plusieurs études rapportent leur implication dans l'apparition des déficits mnésiques, bien que les mécanismes sous-jacents soient encore débattus (De Felice et al., 2007; D. A. Ryan, Narrow, Federoff, & Bowers, 2010; Yamamoto et al., 2007). Les hypothèses les plus récentes indiquent que les oligomères provoquent une altération de la membrane cellulaire, la rendant perméable à l'eau et aux ions, perturbant ainsi l'homéostasie des cellules (Ciudad et al., 2020).

### **1.3.3. Pertes neuronales et synaptiques**

La perte neuronale est à l'origine de l'atrophie observée dans la maladie d'Alzheimer. Elle intéresse en particulier le lobe temporal interne, notamment au niveau du cortex entorhinal, du champ CA1 de l'hippocampe et du subiculum (Bobinski et al., 1997; Teresa Gómez-Isla et al., 1996; West, Coleman, Flood, & Troncoso, 1994). Elle intéresse également d'autres régions comme le cortex cingulaire postérieur et le lobule pariétal supérieur (Brun & Englund, 2002).

La topographie de l'atrophie correspond à celle des dégénérescences neurofibrillaires (Mann & Snowden, 1995). Cependant, ses mécanismes restent discutés. Ainsi, la perte neuronale pourrait être directement provoquée par les dégénérescences neurofibrillaires (Grignon, Duyckaerts, Bennefib, & Hauw, 1998). Cependant, la quantité de perte neuronale est souvent supérieure à celle des dégénérescences neurofibrillaires (T. Gómez-Isla et al., 1997). D'autres mécanismes, comme une apoptose liée à la toxicité directe de l'A $\beta$ , ont également été évoqués (Cotman & Anderson, 1995). De plus, hormis les dégénérescences neurofibrillaires, d'autres lésions cérébrales (telles que la microangiopathie) pouvant être associées à la maladie d'Alzheimer contribuent à l'atrophie (Dallaire-Théroux, Callahan,

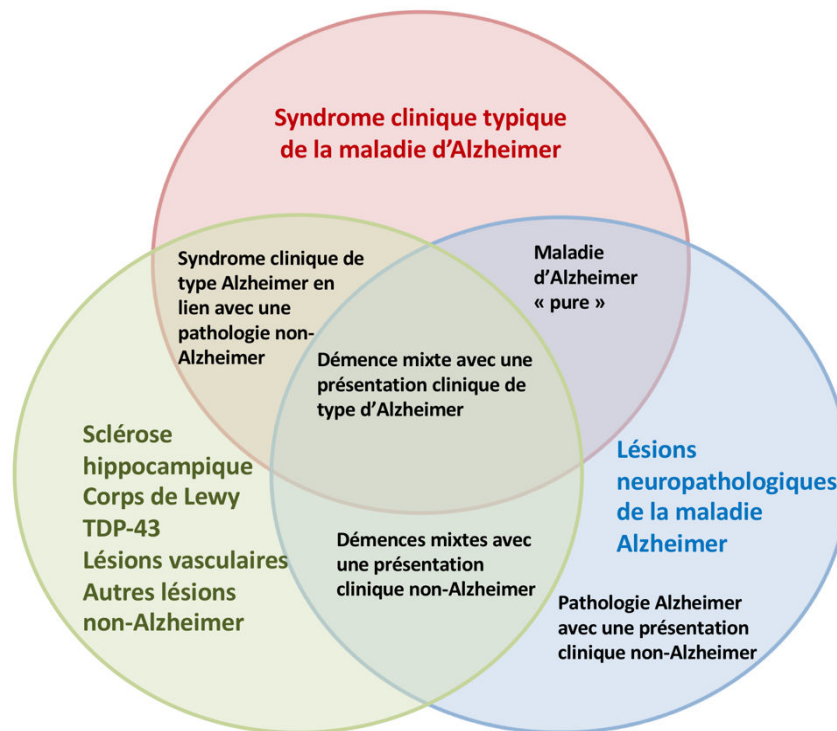
Potvin, Saikali, & Duchesne, 2017). L'atrophie est bien corrélée au phénotype clinique de la maladie (Frisoni et al., 2007; Ossenkoppele, Cohn-Sheehy, et al., 2015).

La perte synaptique est fondamentale dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Colom-Cadena et al., 2020). En effet, la perte synaptique est corrélée avec le déclin cognitif (Bereczki et al., 2018; Blennow, Bogdanovic, Alafuzoff, Ekman, & Davidsson, 1996; S. T. DeKosky & Scheff, 1990; Terry et al., 1991). Les pertes synaptiques ont été mises en évidence au niveau de l'hippocampe et du néocortex associatif. Bien que les rôles synaptotoxiques des formes solubles du peptide A $\beta$ , de la protéine tau ou de la neuroinflammation aient été évoqués, la cascade moléculaire à l'origine des pertes synaptiques n'est pas encore parfaitement élucidée (Colom-Cadena et al., 2020).

### 1.3.4. Co-pathologies

Il est important de souligner que la présence de pathologie Alzheimer « pure », c'est-à-dire la présence unique de lésions neuropathologiques  $\beta$ -amyloïde et tau, est en réalité peu fréquente, représentant environ 3 à 30% seulement des patients (Robinson et al., 2018) (voir **Figure 8**). Les co-pathologies fréquemment rencontrées sont l'alpha-synucléinopathie (Uchikado, Lin, DeLucia, & Dickson, 2006), la pathologie liée à la protéine TDP-43 (Josephs et al., 2016), la microangiopathie vasculaire (Schneider & Bennett, 2010), incluant notamment l'angiopathie amyloïde (Thomas et al., 2020) et les lésions de la substance blanche (Soldan et al., 2020). L'existence de co-lésions est d'autant plus fréquente que l'âge du patient est avancé, et leur présence augmente le risque de déficit cognitif et de conversion d'un trouble neurocognitif léger à un trouble neurocognitif majeur (Josephs et al., 2014; Karanth et al., 2020), (voire pour revue (Kapasi, DeCarli, & Schneider, 2017).





**Figure 8 - Co-pathologies dans la Maladie d'Alzheimer.** Diagramme représentant la superposition entre la maladie d'Alzheimer et les autres pathologies cérébrales. Issu de Mehta et al., *Curr Opin Neurol.*, 2021

## 1.4. NEUROPSYCHOLOGIE

La maladie d'Alzheimer est une maladie hétérogène, caractérisée par une grande variété de profils cliniques. La présentation clinique la plus fréquente est une atteinte de la mémoire épisodique, qui s'accompagne progressivement d'une atteinte des fonctions exécutives et instrumentales.

### 1.4.1. Troubles de la mémoire

#### Mémoire épisodique

La mémoire épisodique permet d'enregistrer, de stocker et de récupérer des informations personnellement vécues, situées dans un contexte spatial et temporel (Tulving, 2001). Elle est altérée de manière relativement spécifique dans la maladie d'Alzheimer (Desgranges, Eustache, Rioux, de La Sayette, & Lechevalier, 1996).

Les troubles de la mémoire épisodique sont particulièrement marqués et constituent le plus souvent le premier symptôme de la maladie. Ils sont fréquemment associés à une désorientation temporelle et spatiale et font souvent l'objet d'une plainte du patient et/ou de son entourage (Eustache et al., 2006a; David P. Salmon, 2019). Les épreuves permettant d'objectiver une atteinte de la mémoire épisodique reposent sur le rappel libre facilité par la présentation d'indices et par la reconnaissance des items encodés antérieurement, telles que l'épreuve de Grober et Buschke (Grober & Buschke, 1987).

Dans la maladie d'Alzheimer, l'atteinte touche les processus d'encodage, de stockage et de récupération (Ergis & Eusop-Roussel, 2008; Eustache et al., 2006b; David P. Salmon, 2019; Thomas-Anterion & Laurent, 2006). L'atteinte du stockage est précoce et se traduit par le fait que les performances du rappel libre ne sont pas ou peu améliorées par l'indiçage (Dubois et al., 2010; Sarazin et al., 2007). Ainsi, les troubles mnésiques dans la maladie d'Alzheimer ont été qualifiés « d'authentiques », par opposition aux troubles mnésiques observés dans d'autres maladies dans lesquelles les performances sont déficitaires au rappel libre mais nettement améliorées ensuite par l'indiçage et au cours de la reconnaissance, témoignant d'un déficit de récupération (Grober & Buschke, 1987). De plus, les intrusions, c'est-à-dire la production d'items n'appartenant pas à la liste d'items à mémoriser, sont fréquentes, ainsi que les fausses reconnaissances (Ergis & Eusop-Roussel, 2008).

## Mémoire sémantique

Bien que la mémoire épisodique soit particulièrement atteinte dans la maladie d'Alzheimer, la mémoire sémantique peut également être altérée, et ce parfois de manière précoce (Hodges, Salmon, & Butters, 1992; D. P. Salmon, Butters, & Chan, 1999).

Cette atteinte sémantique peut se traduire par un défaut d'accès au lexique, sans perte des concepts associés. Cette atteinte peut être suspectée par une baisse de la fluence catégorielle (par exemple, le nombre maximum de noms d'animaux donnés en 2 minutes) relativement à la fluence verbale (par exemple, le nombre maximum de mots commençant par la lettre « P » donnés en 2 minutes). La fluence catégorielle peut être perturbée précocement dans l'évolution de la maladie (P. Chen et al., 2001; Elias et al., 2000; Weingartner, Kawas, Rawlings, & Shapiro, 1993). Dans un second temps, l'atteinte sémantique se traduit par la perte des concepts liée une atteinte directe du stock sémantique. Les épreuves de dénomination donnent alors lieu à des réponses super-ordonnées (comme « poisson » au lieu de « carpe ») ou bien à des paraphasies sémantiques (comme « truite » au lieu de « carpe »), puisque les attributs spécifiques des différentes catégories sont perdus (Laisney, Desgranges, Eustache, & Giffard, 2010). Cette atteinte peut être explorée par l'utilisation des paradigmes d'amorçage sémantique, durant lequel le traitement d'un stimulus est facilité par le traitement préalable d'un stimulus qui lui est lié sémantiquement, ce qui permet d'évaluer la mémoire sémantique de manière implicite en minimisant l'intervention des autres processus cognitifs (Giffard, Desgranges, & Eustache, 2005; Laisney et al., 2010).

## Mémoire autobiographique

La mémoire autobiographique correspond à la capacité de récupérer les expériences vécues ayant pour objet le soi. Elle est atteinte dans la maladie d'Alzheimer. Cette mémoire repose en effet à la fois sur les aspects épisodiques (événements personnels du passé situés dans un contexte spatial et temporel spécifique) et sémantiques (connaissances générales sur soi) de la mémoire (P. Piolino, 2008). Les souvenirs récents sont ainsi nettement moins bien

rappelés que les souvenirs anciens, qui eux sont en partie « sémantisés » (P. Piolino, 2008; Pascale Piolino et al., 2003).

## Mémoire de travail

La mémoire de travail permet de maintenir de manière temporaire les informations. Elle est également souvent perturbée avec l'évolution de la maladie. Elle est constituée de trois composantes principales selon le modèle de Baddeley : le registre visuo-spatial, la boucle phonologique et l'administrateur central (A. Baddeley, Logie, Bressi, Della Sala, & Spinnler, 1986). L'administrateur central, qui permet de déployer les ressources attentionnelles, serait particulièrement atteint dans la maladie d'Alzheimer. Cette atteinte est mise en évidence par les épreuves de double tâche, de tâche interférente, ou de tâche d'empan complexe (F. Collette, Van der Linden, Bechet, & Salmon, 1999; Kalpouzos et al., 2005; Sebastian, Menor, & Elosua, 2006).

## Autres systèmes de mémoire

La mémoire procédurale permet l'acquisition des différentes habiletés. Celle-ci est relativement préservée dans la maladie d'Alzheimer jusqu'à un stade avancé de la maladie. La mémoire procédurale est cependant davantage préservée pour les épreuves impliquant des processus perceptifs et moteurs que pour celles impliquant des processus cognitifs complexes (Hirono et al., 1997; van Halteren-van Tilborg, Scherder, & Hulstijn, 2007).

### 1.4.2. Troubles des fonctions exécutives

La maladie d'Alzheimer est très fréquemment associée à une atteinte des fonctions exécutives, et ce de manière précoce dans l'évolution de la maladie (Binetti et al., 1996; Fabienne Collette, Van der Linden, & Salmon, 1999).

Cette atteinte est caractérisée par des difficultés de planification, de flexibilité mentale, de conceptualisation, de résolution de problème ou encore d'inhibition (Swanberg, Tractenberg, Mohs, Thal, & Cummings, 2004). Ces dysfonctionnements ont un impact important sur l'autonomie des patients, au même titre que l'atteinte mnésique (García-García-Patino et al., 2020; M. B. Patterson, Mack, Geldmacher, & Whitehouse, 1996; Swanberg et al., 2004). De même, les déficits attentionnels sont fréquents, et particulièrement mis en évidence dans les tâches d'attention sélectives ainsi que dans les épreuves de double tâche (A. D. Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001; Foster, 2001).

### **1.4.3. Troubles instrumentaux**

La progression de la maladie s'accompagne d'une atteinte des fonctions instrumentales, réalisant aux stades les plus avancés un syndrome aphaso-apraxo-agnosique.

#### **Langage**

Les troubles du langage dans la maladie d'Alzheimer se manifestent initialement le plus souvent par un manque du mot (Martin & Fedio, 1983; Murdoch, Chenery, Wilks, & Boyle, 1987). Au cours de l'évolution de la maladie, le manque du mot devient plus important et peut s'associer à des paraphasies sémantiques ou à l'utilisation de circonlocutions ou de périphrases. Cette atteinte lexico-sémantique peut être mise en évidence par les épreuves de dénomination (Garrard et al., 2001). A un stade avancé, le discours peut s'appauvrir et se traduire par de nombreuses digressions et des persévérations, devenant peu informatif (Appell, Kertesz, & Fisman, 1982; Diesfeldt, 1989). L'ensemble de ces altérations sont liées aux atteintes de la mémoire sémantique précédemment décrites. A un stade très sévère, les patients peuvent présenter un discours réduit à l'écholalie (répétition automatique des

paroles de l'interlocuteur) et aux palilalies (répétition spontanée et involontaire de syllabes ou de mots), voir présenter un mutisme (Appell et al., 1982).

L'écriture et la lecture sont également perturbées, avec l'apparition d'erreurs de régularisation en rapport avec une dysorthographe de surface, et de manière souvent plus tardive d'une dyslexie de surface (Luzzatti, Laiacona, & Agazzi, 2003; K. E. Patterson, Graham, & Hodges, 1994).

## Praxies

L'atteinte des praxies se caractérise notamment par une apraxie idéomotrice. Celle-ci se traduit par des difficultés à effectuer des gestes sur ordre ou sur imitation, qu'il s'agisse de gestes symboliques (comme un salut militaire) ou impliquant un objet (comme se brosser les dents) (Foundas et al., 1999). L'apraxie de l'habillage est également fréquemment rencontrée dans la maladie d'Alzheimer (voir pour revue (Lesourd et al., 2013)). Enfin l'apraxie constructive est également fréquente, lors de l'exécution ou la copie d'un dessin, pouvant parfois se manifester par un phénomène d'accolement au modèle (« closing-in ») (Serra, Fadda, Perri, Caltagirone, & Carlesimo, 2010; Serra et al., 2014).

## Gnosies

L'anosognosie se définit par l'absence de conscience de ses propres troubles. Elle est très fréquente dans la maladie d'Alzheimer et est associée à la sévérité de la maladie (McDaniel, Edland, & Heyman, 1995; Munro et al., 2018).

### 1.4.4. Hétérogénéité phénotypique

Dans certains cas, les troubles mnésiques ne constituent pas le déficit inaugural de la maladie d'Alzheimer. Des formes souvent appelées « atypiques » font partie intégrante du spectre de la maladie d'Alzheimer. Trois formes cliniques sont décrites :

- La forme langagière, qui est caractérisée par une aphasie « logopénique ». Celle-ci se manifeste par un discours peu fluent, lent, décousu, marqué par des hésitations, des pauses, un manque du mot et des paraphrasies phonémiques. La répétition de phrases est déficitaire, en particulier pour les phrases longues et syntaxiquement complexes (symptôme dénommé « effet de longueur ») (Gorno-Tempini et al., 2011). Cette forme est caractérisée par une atteinte de la jonction temporo-pariétale gauche en neuroimagerie.
- La forme visuelle, correspondant au syndrome d'atrophie corticale postérieure décrit par Benson. Elle se caractérise par des troubles visuo-spatiaux et/ou visuo-perceptifs qui peuvent s'associer à des troubles praxiques ou phasiques par atteinte bipariétale et/ou occipito-temporale (Benson, Davis, & Snyder, 1988). Les dégénérescences neurofibrillaires prédominent au niveau du cortex visuel et pariétal inférieur dans cette forme de la maladie (Tang-Wai et al., 2004).
- La forme frontale, caractérisée par un syndrome dysexécutif et des troubles comportementaux, en lien avec une prédominance antérieure des dégénérescences neurofibrillaires (Johnson, Head, Kim, Starr, & Cotman, 1999). (Ossenkoppele, Pijnenburg, et al., 2015).

## 1.5. NEUROIMAGERIE

## 1.5.1. Atrophie de la substance grise

### 1.5.1.1. Atrophie hippocampique et des régions du lobe temporal interne

L'atrophie hippocampique est caractéristique, bien que non spécifique, de la maladie d'Alzheimer. Elle apparaît de manière précoce, jusqu'à 5 ans avant les premiers signes cliniques de la maladie (C. R. Jack Jr et al., 2000). Elle est corrélée aux dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Braak et au nombre de neurones (Bobinski et al., 2000). L'étude des sous-champs hippocampiques montre une atteinte prépondérante du sous-champ CA1 (Apostolova et al., 2012; La Joie et al., 2013).

Le volume de l'hippocampe est réduit de 15 à 30 % dans la maladie d'Alzheimer par rapport aux sujets sains et de 10 à 15% chez les patients atteints de trouble cognitif léger (dénommé communément MCI pour *Mild cognitif Impairment*) amnésique (Shi, Liu, Zhou, Yu, & Jiang, 2009; van der Flier et al., 2005). Le pourcentage d'atrophie hippocampique annuel varie entre 3 et 5% dans la maladie d'Alzheimer, contre environ 1% au cours du vieillissement normal (Fox, Ridgway, & Schott, 2011). L'atrophie hippocampique est corrélée à la sévérité des déficits cognitifs (Mortimer, Gosche, Riley, Markesbery, & Snowden, 2004), au déclin cognitif au cours du temps (C. R. Jack Jr et al., 2000; Wolz et al., 2010) et au risque de conversion d'un trouble neurocognitif léger vers une maladie d'Alzheimer (DeCarli et al., 2007).

L'atrophie hippocampique est reconnue comme l'un des biomarqueurs de neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer : en présence de signes cliniques de maladie d'Alzheimer, la présence d'une atrophie hippocampique augmente la probabilité de ce diagnostic (G. M. McKhann et al., 2011).



Cependant, plusieurs limites méritent d'être relevées :

- L'atrophie hippocampique n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer. Une atrophie hippocampique est en effet retrouvée dans d'autres pathologies neurodégénératives (par exemple, la démence sémantique, la démence à corps de Lewy, la maladie de Parkinson, la démence vasculaire), neurologiques, (comme l'épilepsie) et psychiatriques (telles que la dépression, l'état de stress post-traumatique, la schizophrénie, le trouble de l'usage de l'alcool) (voir pour revue (Anand & Dhikav, 2012).
- Il n'y a pas de seuil permettant de définir un volume hippocampique « pathologique ».

Au-delà de l'hippocampe, les autres sous-régions du lobe temporal interne, en particulier les cortex entorhinal et périrhinal, sont également atrophiés précocement dans la maladie d'Alzheimer (Kulason et al., 2019; Wolk, Das, Mueller, Weiner, & Yushkevich, 2017).

### **1.5.1.2. Atrophie corticale**

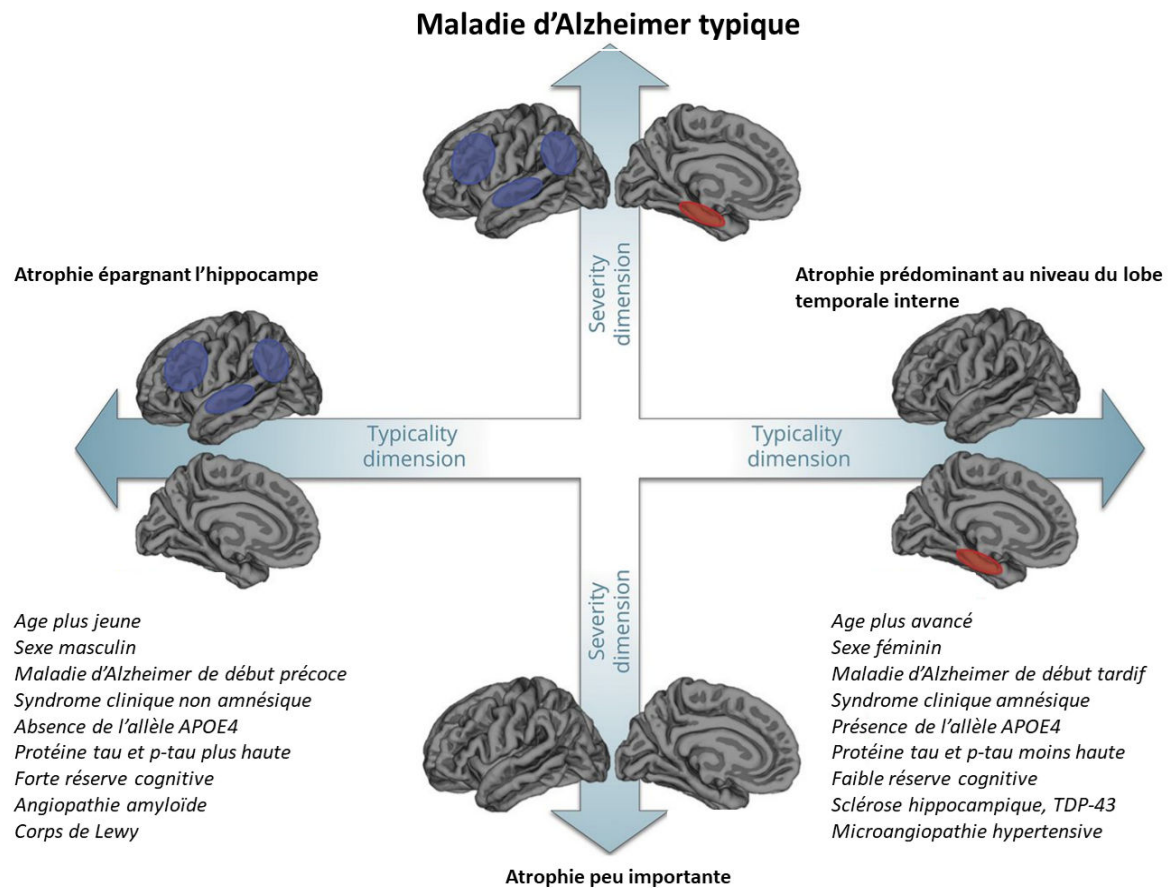
Après l'atteinte du lobe temporal interne, l'atrophie s'étend progressivement aux régions temporales, pariétales et frontales, en miroir des stades de Braak (Apostolova et al., 2007; Dickerson et al., 2009; Frisoni, Prestia, Rasser, Bonetti, & Thompson, 2009). Cette progression est corrélée à la sévérité de la maladie et à l'apparition des symptômes cliniques, en particulier du déficit des fonctions instrumentales (Apostolova et al., 2008; Lerch et al., 2005).

### **1.5.1.3. Différents profils d'atrophie**

La maladie d'Alzheimer est une maladie hétérogène, dont les différents profils d'atrophie sont le reflet (Ossenkoppele, Cohn-Sheehy, et al., 2015). Ces profils d'atrophie sont associés

aux différents phénotypes cliniques, mais également aux lésions neuropathologiques, aux facteurs de risque et au stade de sévérité de la maladie (**Figure 9**).

- Le profil d'atrophie prédominant au niveau du lobe temporal interne est associé à une forme de début tardive, au syndrome amnésique, au sexe féminin, à la présence d'un allèle APOE4, à une faible réserve cognitive et à l'association avec une sclérose hippocampique, une protéinopathie TDP43 et/ou une microangiopathie (Ferreira et al., 2020).
- A l'inverse, le profil d'atrophie prédominant au niveau cortical est associé aux formes précoces de la maladie, aux syndromes cliniques non amnésiques, au sexe masculin, à l'absence d'allèle APOE4, à une forte réserve cognitive et à l'association à l'angiopathie amyloïde et aux corps de Lewy (Ferreira et al., 2020).



**Figure 9 - Différents profils d'atrophie dans la maladie d'Alzheimer. D'après Ferreira et al., 2020.**

## 1.5.2. Hypométabolisme

L'hypométabolisme détecté par la tomographie par émission de positons (TEP) au Fluorodésoxyglucose (FDG) 18F constitue un marqueur de neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer. La consommation de glucose mesurée correspond à l'intensité locale de l'activité synaptique et astrocytaire glutamatergique cérébrale (Zimmer et al., 2017).

La maladie d'Alzheimer est associée à un hypométabolisme temporo-pariétal qui prédomine au niveau du précunéus et du cortex cingulaire postérieur (G. Chételat et al., 2008; Minoshima et al., 1997). Au cours de l'évolution, l'hypométabolisme temporo-pariétal s'étend au niveau des régions frontales (Nestor, Fryer, Smielewski, & Hodges, 2003).

Parmi les principales caractéristiques de l'hypométabolisme mesuré en TEP-FDG :

- Il permet de détecter la neurodégénérescence de manière précoce, avant l'apparition de l'atrophie en IRM cérébrale (Yuan, Gu, & Wei, 2009).
- Sa valeur prédictive négative est élevée, entre 77% et 95% (Arbizu et al., 2018; W. Jagust, Reed, Mungas, Ellis, & Decarli, 2007). Une TEP-FDG normale (i.e., l'absence d'hypométabolisme temporo-pariétal) permet donc d'exclure une maladie d'Alzheimer avec un degré de certitude relativement élevé.
- Il est utile pour l'évaluation du stade de la maladie. En effet, il est corrélé au déficit cognitif des patients (G. Chételat et al., 2003; Herholz et al., 2002) et prédit le déclin cognitif (G. Chételat et al., 2005; Drzezga et al., 2003; Fouquet et al., 2009; Iaccarino, Sala, Perani, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2019).
- La topographie de l'hypométabolisme reflète les phénotypes cliniques de la maladie (Laforce et al., 2018).

### 1.5.3. Imagerie moléculaire

#### 1.5.3.1. Imagerie des plaques amyloïdes

Depuis 2004, les plaques amyloïdes peuvent être observées de manière non invasive, in vivo, à l'aide de plusieurs radiotraceurs couplés à la TEP. Les radiotraceurs utilisés sont le radiotraceur Pittsburgh Compound-B marqué au  $^{11}\text{C}$ , qui présente une demi-vie courte (20 minutes), ainsi que d'autres radiotraceurs présentant une demi-vie plus longue (110 minutes), comme le 18F-florbétabir (Amyvid<sup>®</sup>), le 18F-flutémétamol (Vizamyl<sup>®</sup>) et le 18F-florbetapen (Neuraceq<sup>®</sup>). La détermination de la positivité d'une TEP amyloïde peut être effectuée de manière visuelle en pratique clinique. En recherche, l'analyse peut être

effectuée de manière plus objective par des mesures quantitatives. Ces mesures permettent d'extraire une valeur dans le néocortex en appliquant un seuil prédéterminé. Par exemple, la mesure du Standardized Uptake Value ratio correspond à l'intensité de la capture du radiotracteur au niveau cortical rapporté à une région de référence.

Dans la maladie d'Alzheimer, on observe une fixation corticale diffuse de la TEP amyloïde. Les régions les plus discriminantes sont le précunéus, le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal, suivi par le cortex latéral temporal et pariétal (C. C. Rowe et al., 2007; Villemagne et al., 2013). La sensibilité de la TEP amyloïde pour détecter les plaques amyloïdes est très élevée, d'environ 96% (IC 95% 80-100) (Clark et al., 2012). La TEP amyloïde permet également de prédire la conversion vers un MCI ou d'un MCI vers une maladie d'Alzheimer (Okello et al., 2009; Wolk et al., 2009; S. Zhang et al., 2012). En revanche, la spécificité est faible, puisque 25 à 35% des sujets âgés cognitivement sains de plus de 65 ans ont une TEP amyloïde positive (Aizenstein et al., 2008; Christopher C. Rowe et al., 2013) et plus de 40 % après 80 ans (R. O. Roberts et al., 2018). L'imagerie amyloïde seule ne permet donc pas de retenir le diagnostic de maladie d'Alzheimer. En revanche, une imagerie TEP amyloïde négative remet en cause ce diagnostic.

L'intensité de fixation du radiotracteur n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie, et présente une phase de plateau au stade avancé de la maladie (Villain et al., 2012). Ceci pourrait être lié au fait que la pathologie amyloïde apparaît 20 à 30 ans avant le début des symptômes cliniques (Jansen et al., 2015). La fixation du radiotracteur n'est pas non plus corrélée à la présentation clinique et ne permet donc pas de distinguer entre les différentes formes cliniques amnésique, visuelle, langagière ou exécutive de la maladie (de Souza et al.,

2011; Dickerson et al., 2017). Enfin, l'intensité de la fixation du TEP amyloïde n'est pas corrélée à l'hypométabolisme cérébral (Ossenkoppele, Smith, et al., 2019).

### 1.5.3.2. Imagerie Tau

Les radiotraceurs permettant de visualiser la protéine Tau sont arrivés secondairement aux radiotraceurs amyloïdes. Les radiotraceurs actuellement disponibles sont le  $^{11}\text{C}$ -PBB3,  $^{18}\text{F}$ -THK,  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 et de manière plus récente les traceurs de deuxième génération comme le  $^{18}\text{F}$ -THK ou le  $^{18}\text{F}$ -MK-6240 (Kolb & Andrés, 2017). Ce délai s'explique en partie par la difficulté représentée par la nature de la protéine tau qui est intracellulaire, nécessitant un radiotraceur capable de traverser la membrane plasmique, en plus de la barrière hémato-encéphalique. De plus, la taille des agrégats de protéine tau est bien inférieure à celle des plaques amyloïdes, rendant plus difficile leur détection. Enfin, la protéine tau présente plusieurs conformations et 6 isoformes, ce qui peut affecter les sites de liaison des ligands. Actuellement, la principale limite des radiotraceurs tau est leur fixation non spécifique au niveau des neurones à neuromélanine, comme la substance noire ou les locus coeruleus ainsi qu'au niveau des plexus choroïdes (Marquié et al., 2015) (pour revues voir (Leuzy et al., 2019; Villemagne, Fodero-Tavoletti, Masters, & Rowe, 2015)).

La fixation du radiotraceur tau dans la maladie d'Alzheimer correspond aux stades de Braak : elle est localisée au niveau des structures temporales internes, puis s'étend au niveau du cortex temporal, puis pariétal et frontal (Schwarz et al., 2016; Song et al., 2015).

L'intensité de la fixation du radiotraceur tau est étroitement corrélée à la sévérité de l'atteinte clinique et à sa progression (Cho et al., 2019; Clifford R. Jack et al., 2020; Ossenkoppele et al., 2016). De plus, la topographie de la fixation correspond aux différents phénotypes cliniques de la maladie. Ainsi, le radiotraceur tau se fixe préférentiellement dans

les régions temporales internes dans les formes amnésiques, tandis qu'il prédomine au niveau de la région temporo-pariétale gauche dans la forme langagière et dans les régions occipitales et temporo-pariétale droite dans l'atrophie corticale postérieure (Ossenkoppele et al., 2016; Vogel et al., 2021).

La fixation du radiotracer tau est également positivement associée à l'atrophie corticale et ainsi qu'à l'hypométabolisme du glucose, reflétant un processus neurodégénératif commun (Harrison, La Joie, Maass, & Baker, 2019; Sintini, Martin, et al., 2019; Sintini, Schwarz, et al., 2019).

## **1.6. BIOMARQUEURS DU LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN**

Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer mesurés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont les isoformes du peptide amyloïde ( $A\beta_{42}$  et  $A\beta_{40}$ ), les protéines Tau et Tau phosphorylée.

### **1.6.1. Peptide $A\beta_{42}$**

Le peptide  $A\beta_{42}$  est abaissé dans la maladie d'Alzheimer. La diminution du taux d' $A\beta_{42}$  est liée à sa captation par les plaques amyloïdes extracellulaires, qui ne passent pas dans le LCR (Weller, 2001).

La diminution du peptide  $A\beta_{42}$  est bien corrélée avec la charge amyloïde mesurée en TEP-amyloïde (Fagan et al., 2006; Grimmer et al., 2009). Les discordances LCR-TEP concernent le plus souvent les sujets ayant une TEP amyloïde négative mais un peptide  $A\beta_{42}$  abaissé dans le LCR. En effet, le peptide  $A\beta_{42}$  devient pathologique dans le LCR avant d'atteindre le seuil pathologique en TEP (Blennow & Zetterberg, 2015; Palmqvist, Mattsson, Hansson, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2016).

Les études neuropathologiques confirment l'association entre la diminution du peptide A $\beta$ 42 dans le LCR et la quantité de plaques amyloïdes (Seppälä et al., 2012; Tapiola et al., 2009).

Cependant, la diminution du peptide A $\beta$ 42 n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer et peut survenir dans d'autres pathologies, comme la démence à corps de Lewy, la maladie de Parkinson, la dégénérescence fronto-temporale ou la démence vasculaire (Skillbäck et al., 2015; van Steenoven, van der Flier, Scheltens, Teunissen, & Lemstra, 2019).

Le ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 est un meilleur marqueur de l'amyloïdose cérébrale que le peptide A $\beta$ 42 seul. Ce ratio permet en effet de prendre en compte la variabilité inter-individuelle de production et de clairance du peptide A $\beta$ . En effet, le peptide A $\beta$ 40, qui est le produit de clivage principal de l'APP, est présent de manière très abondante et représente une bonne approximation de la quantité de production totale d'A $\beta$ . Le ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 montre les avantages suivants en comparaison avec le dosage du peptide A $\beta$ 42 seul :

- Une meilleure concordance avec la TEP amyloïde que la mesure du peptide A $\beta$ 42 seul (Doecke et al., 2020; Niemantsverdriet et al., 2017)
- Une sensibilité moindre dans les pathologies non-maladie d'Alzheimer (Hansson, Lehmann, Otto, Zetterberg, & Lewczuk, 2019)

## 1.6.2. Protéine tau totale

La protéine tau totale constitue un marqueur non spécifique de neurodégénérescence (Zetterberg, 2017). Elle est donc augmentée de manière non spécifique dans la maladie d'Alzheimer. On retrouve en effet une augmentation de la protéine tau dans de nombreuses pathologies cérébrales et notamment dans la maladie de Creutzfeldt Jakob et les traumatismes crâniens. Malgré cette absence de spécificité, la protéine tau totale est



augmentée dès les premiers stades de Braak et son augmentation est corrélée à la progression des dégénérescences neurofibrillaires (Tapiola et al., 2009).

### 1.6.3. Protéine tau phosphorylée

La protéine tau phosphorylée (P-tau) est augmentée de manière spécifique dans la maladie d'Alzheimer. L'élévation de la protéine P-tau est en effet le reflet de la pathologie neurofibrillaire. Il existe une très bonne corrélation entre le dosage de la protéine P-tau et la rétention du ligand tau mesuré en TEP (Chhatwal et al., 2016; Gordon et al., 2016). Il existe plusieurs sites de phosphorylation de la protéine tau. Si P-tau<sup>181</sup> est actuellement le biomarqueur le plus utilisé, une étude récente montre que P-tau<sup>217</sup> est un meilleur marqueur pour discriminer la maladie d'Alzheimer des autres tauopathies (Janelidze, Stomrud, et al., 2020).

### 1.6.4. Techniques et utilisation

Les techniques permettant le dosage des biomarqueurs ont évolué. Les premières techniques de type ELISA sont progressivement remplacées par de nouvelles techniques telles que Lumipluse®, offrant des résultats plus fiables et reproductibles. Des efforts importants sont déployés pour permettre la standardisation de ces mesures entre les différents laboratoires et pays, à l'aide de la spectrométrie de masse utilisée comme méthode de référence (Boulo et al., 2020). Il faut noter pour chaque dosage la présence d'une « zone grise », qui correspond à un intervalle de valeurs autour de la valeur seuil. Cette zone ne permet pas de trancher entre le normal et le pathologique (d'Abramo, D'Adamio, & Giliberto, 2020). Plusieurs mesures combinant plusieurs protéines peuvent être utilisées pour augmenter la fiabilité du résultat. Par exemple, le ratio P-tau/Aβ42 présente une meilleure concordance avec la TEP amyloïde que le peptide Aβ42 seul (Hansson et al., 2018).

Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien font partie intégrante des nouveaux critères de la maladie d'Alzheimer utilisés en recherche (Dubois et al., 2007; G. M. McKhann et al., 2011).

## 1.7. BIOMARQUEURS SANGUINS

Les biomarqueurs sanguins ont récemment fait leur apparition dans le champ de la recherche sur la maladie d'Alzheimer, et représentent une avancée majeure. Les deux principales protéines plasmatiques étudiées actuellement sont les protéines P-tau<sup>181</sup> et P-tau<sup>217</sup>.

- Le P-tau<sup>181</sup> sanguin est augmenté dans la maladie d'Alzheimer, est corrélé aux stades de Braak, aux stades cliniques et prédit le déclin cognitif (Janelidze, Mattsson, et al., 2020; Karikari et al., 2020; Mielke et al., 2018). De plus, il permet de différencier la pathologie Alzheimer des pathologies non-Alzheimer, et ce même lorsque le syndrome clinique correspond à celui d'une maladie d'Alzheimer, ou lorsque la pathologie Alzheimer est associée à des pathologies non-Alzheimer (telle que la démence à Corps de Lewy) (Janelidze, Mattsson, et al., 2020; Rodriguez et al., 2020; Thijssen et al., 2020). Enfin chez les sujets amyloïdes positifs, P-tau<sup>181</sup> est augmenté avant la positivité du TEP tau.
- Le P-tau<sup>217</sup> sanguin serait plus performant que le P-tau<sup>181</sup> sanguin pour détecter la présence de plaques amyloïdes (Barthélemy, Horie, Sato, & Bateman, 2020).

## 1.8. CRITERES DIAGNOSTIQUES

## 1.8.1. Anciens critères diagnostiques

### Critères de maladie d'Alzheimer

Les premiers critères de la maladie d'Alzheimer du « National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke » (NINCDS) et de l'« Alzheimer's Disease and Related Disorders Association » (ADRDA) ont été établis par Mc Khann en 1984 (G. McKhann et al., 1984). Ces critères proposent trois niveaux de certitude diagnostique : un degré de certitude complet (en cas de confirmation neuropathologique apportée par la biopsie ou l'autopsie), probable (devant un tableau clinique typique sans confirmation neuropathologique) ou possible (devant un tableau clinique atypique, mais sans autre diagnostic apparent, et malgré l'absence de confirmation neuropathologique).

Selon ces critères cliniques, le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable était basé sur l'existence d'un syndrome démentiel avec une prédominance des troubles mnésiques et à l'exclusion d'une maladie d'origine non neurodégénérative pouvant expliquer ces troubles.

La sensibilité de ces critères est d'environ 80% et leur spécificité d'environ 70 % (Varma et al., 1999).

### Critères de MCI

Les premiers critères de MCI ont été proposés par Petersen en 1999 (Petersen et al., 1999), en référence aux sujets âgés présentant des troubles cognitifs modérés, n'entraînant pas de perte d'autonomie. Selon ces critères, les patients doivent présenter une plainte de mémoire, confirmée par l'entourage, associée une altération de la mémoire documentée par des tests neuropsychologiques et une relative préservation des activités de la vie quotidienne. Ces critères ont ensuite évolué en distinguant les MCI « amnésiques »,

présentant une atteinte préférentielle de la mémoire, des MCI « non-amnésiques », présentant une atteinte préférentielle dans un ou plusieurs autres domaines cognitifs (Petersen, 2004).

## 1.8.2. Nouveaux critères diagnostiques

### Critères de l'International Working Group

Les critères de Mc Kahnn et Perterson reposaient donc uniquement sur la présence de symptômes cliniques. Ces critères ont été révisés en 2007 par l'International Working Group, de manière à inclure les biomarqueurs physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer en plus des critères cliniques (Dubois et al., 2007). Ces nouveaux critères ont la particularité de définir la maladie d'Alzheimer comme une « entité clinico-biologique », reposant à la fois sur un phénotype clinique et sur la positivité de biomarqueurs physiopathologiques.

- **Le phénotype clinique** correspond à la présence d'un « syndrome amnésique de type hippocampique », c'est-à-dire avec un rappel libre effondré, amélioré de façon marginale par l'indiçage sémantique (Dubois & Albert, 2004). Ces critères ont été révisés par la suite en incluant dans le phénotype clinique les différentes présentations cliniques : amnésiques (définies comme « typiques ») ou non amnésiques (aphasie primaire progressive de type logopénique, atrophie corticale postérieure et variant frontal de maladie d'Alzheimer) (Dubois et al., 2014).
- **Les biomarqueurs** sont classés en biomarqueurs physiopathologiques (pathologies amyloïdes et tau) et topographiques (servant à évaluer à progression de la maladie) (Dubois et al., 2014).
  - Les biomarqueurs physiopathologiques

- ↓ peptide A $\beta$ <sub>42</sub> et ↑T-tau ou P-tau dans le LCR
- ↑ de la rétention du traceur à la TEP amyloïde
- Les biomarqueurs topographiques
  - Atrophie temporale interne à l'IRM cérébrale
  - Hypométabolisme temporo-pariétal à la TEP-FDG
  - Ou une mutation autosomique dominante dans la famille (PSEN1, PSEN2 ou APP)

Selon ces critères, les patients présentant un MCI et des biomarqueurs positifs ont un diagnostic de « maladie d'Alzheimer prodromale » (Dubois et al., 2010, 2007).

## Critères du National Institute of Aging-Alzheimer's Association de 2011

Les nouveaux critères de la maladie d'Alzheimer publiés en 2011 par le *National Institute of Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) (G. M. McKhann et al., 2011) intègrent également les biomarqueurs.

- **Sur le plan clinique**, trois stades sont décrits : le stade préclinique (R. A. Sperling et al., 2011), troubles cognitifs légers (Albert et al., 2011) et trouble neurocognitif majeur (G. M. McKhann et al., 2011). Les formes amnésiques et non amnésiques sont reconnues. Ces critères cliniques sont présentés dans le [Erreur ! Source du renvoi introuvable.](#)

**Tableau 1 – Critères cliniques de trouble cognitif léger et de maladie d'Alzheimer probable du NIA-AA de 2011. D'après Albert et al., 2011 et McKhann et al., 2011.**

Critères cliniques de Trouble cognitif léger (Albert et al., 2011)
- Préoccupation concernant un changement cognitif, du patient ou de son entourage
- Déficit dans un ou plusieurs domaines cognitifs (mémoire, fonctions exécutives, attention, langage, fonctions visuo-spatiales)
- Préservation d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne

- Absence de syndrome démentiel

**Critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable (McKhann et al., 2011)**

Répond aux critères de trouble neurocognitif majeur et présentant en outre les caractéristiques suivantes :

- A. Apparition insidieuse. Les symptômes ont une apparition graduelle de plusieurs années à plusieurs années, et non soudains pendant des heures ou des jours ;
- B. Preuve d'une dégradation cognitive
- C. Déficit cognitif initiaux :
  - Présentation amnésique (présentation la plus fréquente) : altération de l'apprentissage et du rappel d'informations récemment apprises et preuves de dysfonctionnement cognitif dans au moins un autre domaine cognitif
  - Présentations non amnésiques :
    - i. Présentation langagière : le manque du mot est le plus fréquent, mais des déficits dans d'autres domaines cognitifs doivent être présents
    - ii. Présentation visuospatiale : déficits de cognition spatiale, tels que l'agnosie des objets, la prosopagnosie, la simultanagnosie et l'alexie. Des déficits dans d'autres domaines cognitifs doivent être présents.
    - iii. Présentation exécutive : déficit de raisonnement, de jugement et pour la résolution de problèmes. Des déficits dans d'autres domaines cognitifs doivent être présents.

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne doit pas être appliqué lorsqu'il existe des signes de :

- (a) maladie cérébro-vasculaire concomitante importante (i.e., un antécédent d'AVC lié à l'apparition ou à l'aggravation d'un déficit cognitif ; ou la présence d'infarctus multiples ou étendus ou des lésions sévères de la substance blanche ;
- (b) les principales caractéristiques de la démence à corps de Lewy autre que le trouble neurocognitif majeur lui-même ;
- (c) des caractéristiques de variant comportementale démence fronto-temporale au premier plan ;
- (d) des caractéristiques de l'aphasie progressive primaire ou de l'aphasie non fluente / agrammatique au premier plan ;
- (e) la preuve d'une autre maladie neurologique concomitante, ou d'une comorbidité non neurologique ou de l'utilisation de médicaments qui pourraient avoir un effet substantiel sur la cognition.

Tous les patients répondant aux critères de « maladie d'Alzheimer probable » selon les critères NINCDS-ADRDA de 1984 répondent aux critères actuels de trouble neurocognitif majeur probable lié à une maladie d'Alzheimer.

NIA-AA: National Institute of Aging-Alzheimer's Association

- Concernant les **biomarqueurs**, à la différence des critères de Dubois, ces critères distinguent quant à eux les biomarqueurs de la pathologie amyloïde des biomarqueurs de la pathologie tau :

- Biomarqueurs de la pathologie amyloïde

- ↓ peptide A $\beta$ 42 dans le LCR

- ↑ de la rétention du traceur à la TEP amyloïde
- Biomarqueurs de dégénérescence neuronale
  - ↑ T-tau ou P-tau dans le LCR
  - Atrophie temporale interne, temporale latérale et pariétale médiale à l'IRM cérébrale
  - Hypométabolisme temporo-pariétal à la TEP-FDG

Au stade de MCI, ces critères permettent de retenir un « MCI dû à la maladie d'Alzheimer » avec différents niveaux de probabilité de l'étiologie « maladie d'Alzheimer » selon le profil des biomarqueurs. Au stade trouble neurocognitif majeur, le diagnostic de « trouble neurocognitif majeur due à la maladie d'Alzheimer » peut être porté sur les critères cliniques uniquement, le profil des biomarqueurs permettant d'apporter le niveau de probabilité.

Les critères diagnostiques du NIA-AA de 2011 sont résumés dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2 – Critères diagnostiques de MCI et de maladie d'Alzheimer du NIA-AA de 2011. D'après Sperling et al., 2011, Albert et al., 2011, et McKhann et al., 2011.**

Diagnostique	Profil clinique	Probabilité du diagnostique	Profil des biomarqueurs	
			Pathologie amyloïde	Neurodégénérescence
Stade préclinique	Asymptomatique	Stade 1	Positif	Négatif
	Asymptomatique	Stade 2	Positif	Positif
	Déclin subtil	Stade 3	Positif	Positif
MCI dû à une maladie d'Alzheimer	Trouble cognitif léger basé sur les critères cliniques	Indéfinie	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés
		Faible	Négatif	Négatif
		Intermédiaire	Positif	Non testé
		Indéfinie	Non testé	Positif
Maladie d'Alzheimer possible	Démence de type maladie d'Alzheimer possible	Indéfinie	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés

	(présentation clinique atypique)	Faible	Négatif	Négatif
		Forte mais n'exclue pas une deuxième étiologie	Positif	Positif
<b>Maladie d'Alzheimer probable</b>	Démence de type maladie d'Alzheimer probable basée sur les critères cliniques	Indéfinie	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés
		Faible	Négatif	Négatif
		Intermédiaire	Positif	Non testé
			Non testé	Positif
		Forte	Positif	Positif
	Autres éléments augmentant la probabilité : - Déclin cognitif documenté par des tests neuropsychologiques - Mutation autosomique dominante (APP, PSEN1, ou PSEN2)			

NIA-AA: National Institute of Aging-Alzheimer's Association

## Critères du Diagnostic and Statistical Manual

En parallèle des critères du NIA-AA, le Diagnostic and Statistical Manual (DSM) propose également des critères de maladie d'Alzheimer. Dans sa dernière version (DSM5), le terme de MCI est remplacé par celui de « trouble neurocognitif mineur » et le terme de trouble neurocognitif majeur par le terme de « trouble neurocognitif majeur » (Sachdev et al., 2014). La maladie d'Alzheimer représente l'une des causes possibles de trouble neurocognitif léger ou majeur, pour laquelle des critères cliniques sont spécifiés, qui sont proches de ceux proposés par le NIA-AA ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 (5th edition), 2014) (**Tableau 3**).

**Tableau 3 – Critères diagnostiques de trouble cognitif léger et majeur selon le DSM-V.**

	Trouble neurocognitif majeur	Trouble neurocognitif léger
A	Déclin cognitif significatif, comparativement à un niveau de performance antérieur, dans $\geq 1$ domaine cognitif, reposant sur : 1. Une suspicion de déclin cognitif par le patient, un tiers ou le clinicien ET 2. Une atteinte substantielle de la performance cognitive, démontrée par une évaluation neuropsychologique standardisée (préférentiellement)	Déclin cognitif significatif, comparativement à un niveau de performance antérieur, dans $\geq 1$ domaine cognitif, reposant sur : 1. Une suspicion de déclin cognitif par le patient, un tiers ou le clinicien ET 2. Une atteinte modeste de la performance cognitive démontrée par



	ou une autre évaluation clinique quantitative	une évaluation neuropsychologique standardisée (préférentiellement) ou une autre évaluation clinique quantitative
B	Les déficits cognitifs interfèrent avec l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne	Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne
C	Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement au cours d'un délirium	
D	Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental	

## Critères de Jack et al., 2018

En 2018, les critères de Jack et al. proposés pour la recherche constituent un virage conceptuel, dans le sens où le diagnostic de maladie d'Alzheimer peut être posé uniquement à partir de critères biologiques, quel que soit le stade (clinique, mais également préclinique) ou le mode de présentation (typique ou atypique) de la maladie (Clifford R. Jack Jr et al., 2018). Selon ces critères :

- La « maladie d'Alzheimer » est définie par l'association de lésions amyloïde et tau, déterminée par la présence de biomarqueurs amyloïde et tau positifs.
- La « pathologie Alzheimer » est caractérisée par la preuve d'un biomarqueur amyloïde positif, en l'absence de marqueur tau.
- Le « continuum Alzheimer » recouvre ces deux entités (maladie d'Alzheimer et pathologie Alzheimer).
- Le « syndrome clinique Alzheimer », correspond aux symptômes cliniques de maladie d'Alzheimer (correspondant aux symptômes cliniques de maladie d'Alzheimer possible ou probable des classifications précédemment décrites).

Les critères de Jack sont basés sur la positivité ou non de trois marqueurs (voir

**Tableau 4) :**

- Protéine amyloïde (A)
- Protéine tau (T)
- Dégénérescence neuronale (N)

**Tableau 4 – Groupes de biomarqueurs. D’après Jack et al., 2018.**

Définition des biomarqueurs ATN	
<b>A</b>	A $\beta$ 42 ou ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 dans le LCR TEP amyloïde
<b>T</b>	Tau phosphorylé dans le LCR TEP tau
<b>N</b>	TEP FDG Tau totale dans le LCR

Les marqueurs ont différents rôles : Les marqueurs A et T sont utilisés pour définir la nature de la maladie, tandis que le marqueur N ainsi que le stade clinique sont utilisés pour établir son degré de sévérité. Ces marqueurs, appelés marqueurs « ATN » permettent de définir huit profils selon leur présence (+) ou absence (-). Ces profils peuvent être regroupés en 3 catégories : « biomarqueurs normaux », « continuum Alzheimer » ou « pathologie non Alzheimer » (voir **Tableau 5**).

**Tableau 5 – Profil des biomarqueurs ATN et catégorie correspondante. D’après Jack et al., 2018.**

Profil AT(N)	Catégorie de biomarqueur	
<b>A-T-(N)</b>	Biomarqueurs de maladie d’Alzheimer normaux	
<b>A+T-(N)-</b>	Pathologie Alzheimer	Continuum Alzheimer
<b>A+T+(N)-</b>	Maladie d’Alzheimer	
<b>A+T+(N)+</b>	Maladie d’Alzheimer	
<b>A+T-(N)+</b>	Maladie d’Alzheimer et pathologie non-Alzheimer concomitante	
<b>A-T+(N)-</b>	Pathologie non-Alzheimer	
<b>A-T-(N)+</b>	Pathologie non-Alzheimer	
<b>A-T+(N)+</b>	Pathologie non-Alzheimer	

Cette définition « biologique » de la maladie d'Alzheimer a fait l'objet d'un débat au sein de la communauté scientifique (William Jagust et al., 2019; Louie, 2019; McCleery, Flicker, Richard, & Quinn, 2019). Très récemment, l'International Working Group a publié des nouvelles recommandations visant à souligner le fait que les critères de Jack *et al.* ne sont pas adaptés pour la pratique clinique. (Dubois et al., 2021). Ces recommandations proposent de réserver le diagnostic de « maladie d'Alzheimer » aux sujets présentant à la fois des biomarqueurs positifs et un phénotype clinique de maladie d'Alzheimer, et de considérer les sujets âgés cognitivement sains avec des biomarqueurs positifs comme des « sujets à risque de maladie d'Alzheimer ». Les auteurs soulèvent notamment la faible valeur prédictive positive des biomarqueurs seuls pour prédire l'apparition des symptômes de maladie d'Alzheimer ; la fréquence des co-pathologies cérébrales, qui peuvent être responsables de phénotypes cliniques de type d'Alzheimer mais ne peuvent pas être étayées par des biomarqueurs spécifiques ; la difficulté de définir des seuils pour les différents biomarqueurs ; et enfin les problèmes éthiques soulevés par l'utilisation de ces biomarqueurs en pratique clinique.

## **2. CADRE THEORIQUE**

## 2.1. CONNECTIVITE FONCTIONNELLE : GENERALITES

### 2.1.1. Définition de la connectivité fonctionnelle

La connectivité cérébrale, au sens large, correspond à l'ensemble des interactions entre les différentes régions cérébrales.

La connectivité fonctionnelle correspond à la corrélation temporelle entre l'activité de différentes régions cérébrales. Elle est étudiée au moyen de l'IRM fonctionnelle. Bien qu'il existe une forte association entre la connectivité structurelle et fonctionnelle, comme en témoignent les études combinant les deux modalités (Greicius, Supekar, Menon, & Dougherty, 2009; Honey et al., 2009; M. A. Koch, Norris, & Hund-Georgiadis, 2002), la connectivité fonctionnelle entre deux régions n'implique pas nécessairement la présence d'une connectivité structurelle entre ces deux régions. En effet, la connectivité fonctionnelle entre deux régions peut être médiée par des connexions structurelles indirectes faisant intervenir une troisième région (Jessica S. Damoiseaux & Greicius, 2009). La connectivité fonctionnelle peut être étudiée au moyen de l'électroencéphalographie, de la magnétoencéphalographie (Brookes et al., 2011), de la TEP (Watabe & Hatazawa, 2019) et par l'IRM fonctionnelle (Friston, Jezzard, & Turner, 1994).

La connectivité fonctionnelle est donc différente de la connectivité structurelle, appelée également anatomique, qui correspond aux connexions physiques qui relient les neurones via les faisceaux de substance blanche. Ces liens anatomiques peuvent être étudiés au moyen de l'IRM de diffusion et la tractographie (Basser & Pierpaoli, 2011).

## 2.1.2. Principes de l'IRM fonctionnelle

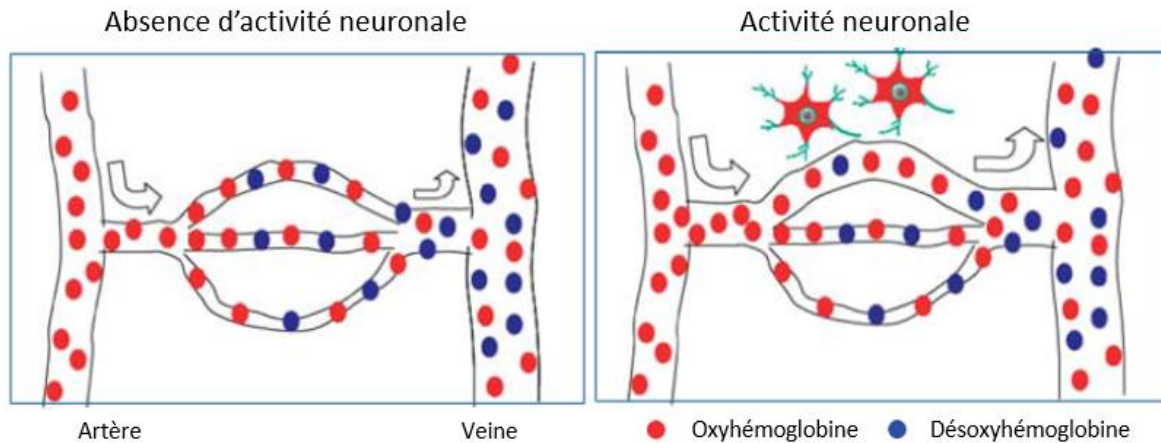
Il existe plusieurs méthodes pour étudier la connectivité en IRM fonctionnelle. Seules les méthodes utilisées dans le cadre de ce travail de thèse sont décrites ci-dessous.

L'IRM fonctionnelle est une méthode non invasive qui permet une mesure indirecte de la connectivité fonctionnelle. Cette mesure repose sur l'étude de la variation du signal associé aux changements du taux d'oxygénation du sang, reflet indirect de l'activité neuronale. Le signal obtenu appelé signal Blood Oxygen Level Dependent (BOLD). Le signal BOLD est basé sur deux principes (Gore, 2003; Kim & Ogawa, 2012; P. M. Matthews & Jezzard, 2006):

- Un principe physiologique qui est celui du lien dynamique entre activité neuronale, métabolisme cérébral, flux sanguin et volume sanguin cérébral.
- Un principe biophysique qui est celui du caractère paramagnétique de la désoxyhémoglobine.

Sur le plan physiologique, le mécanisme du signal BOLD repose sur le couplage neurovasculaire (**Figure 10**). L'activité neuronale est responsable d'une hausse de la consommation d'énergie, qui se traduit par une augmentation de la consommation de glucose et d'oxygène. Cette hausse de consommation d'oxygène et de glucose induit une augmentation locale du débit et du volume sanguin par vasodilatation, afin de rétablir la disponibilité d'oxygène et de glucose.

Sur le plan biophysique, l'augmentation locale du débit de volume sanguin induit une augmentation du ratio oxyhémoglobine/désoxyhémoglobine, l'augmentation du flux sanguin étant plus importante que la consommation en oxygène. Il en résulte une perturbation du champ magnétique puisque la désoxyhémoglobine possède un effet paramagnétique, ce qui induit l'apparition d'un signal magnétique mesurable.



**Figure 10- Couplage neurovasculaire.** En présence d'une activité neuronale, le débit sanguin augmente, ce qui induit une hausse du ratio oxyhémoglobine (en rouge) sur désoxyhémoglobine (en bleu). D'après Kim and Ogawa, 2012.

Cette méthode possède plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une mesure indirecte de l'activité neuronale : l'IRM fonctionnelle n'étudie que les conséquences hémodynamiques de l'activation fonctionnelle neuronale. Cela peut conduire à une erreur d'identification de la zone fonctionnelle activée (Devonshire et al., 2012). En effet, les neurones activés et la variation vasculaire du rapport oxyhémoglobine/désoxyhémoglobine peuvent être légèrement distants. Deuxièmement, le couplage neurovasculaire est dépendant du débit sanguin et des capacités d'extraction de l'oxygène, qui peut être altéré dans certaines pathologies. Cependant, dans plusieurs pathologies dont la maladie d'Alzheimer, il a été observé à la fois des augmentations et des diminutions du signal BOLD. De ce fait, la diminution du signal BOLD ne semble pas être simplement liée à une altération du flux sanguin ou de l'extraction de l'oxygène pathologies (R. Sperling, 2011). Troisièmement, la résolution temporelle de l'IRM fonctionnelle est relativement faible, puisqu'elle dépend de la réponse hémodynamique (et donc, est de l'ordre de la seconde). Le couplage neurovasculaire prend en effet 5 à 6 secondes pour atteindre son maximum (Scouten, Papademetris, & Constable, 2006). Enfin, les artéfacts de mouvements (mouvements de la

tête, battements cardiaques, respiration...) et de susceptibilité magnétique (distorsion et perte de signal aux interfaces avec les os, l'air, les hématomes) peuvent perturber l'analyse du signal (Voir pour revue ((Murphy, Birn, & Bandettini, 2013)).

### 2.1.3. Connectivité fonctionnelle au repos : étude des réseaux cérébraux

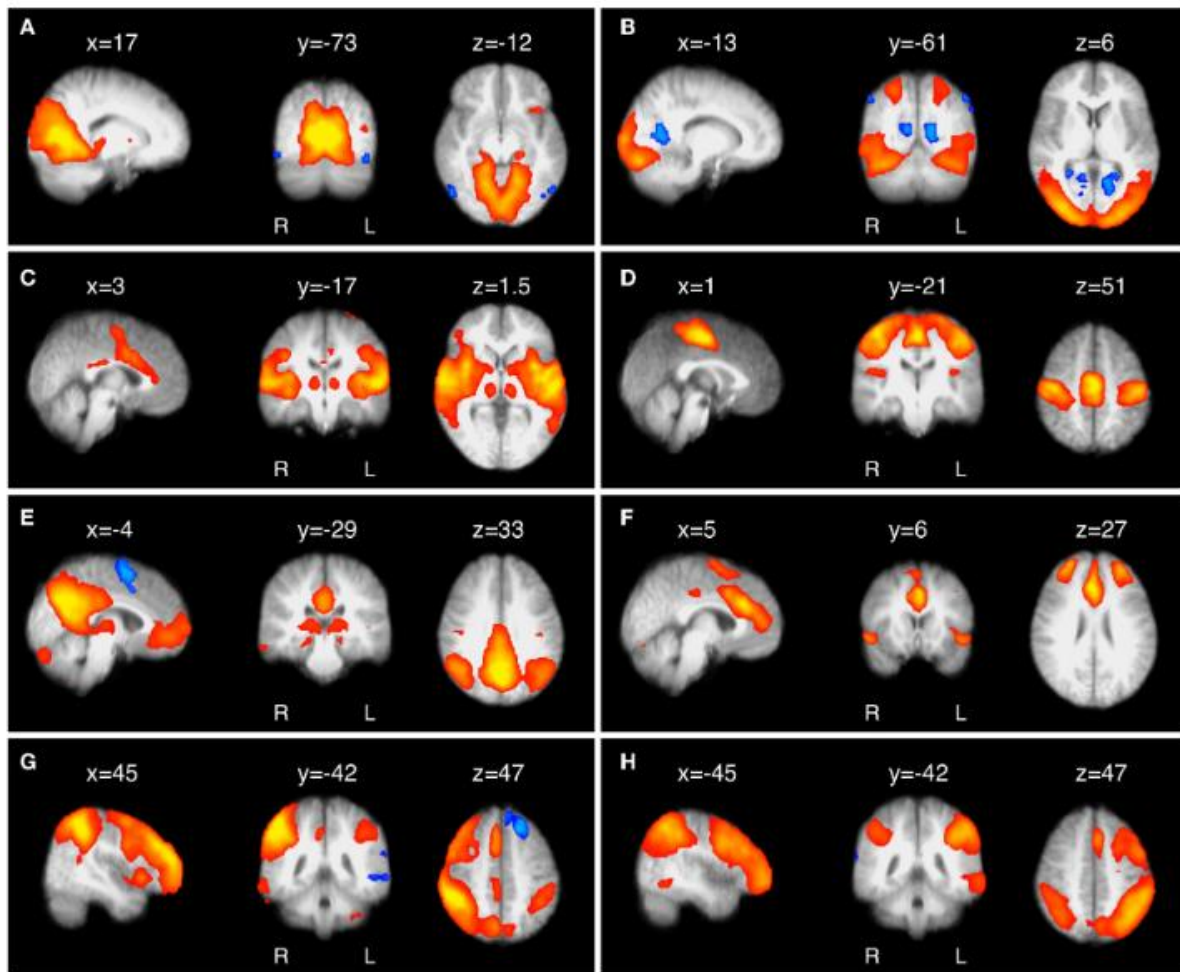
La connectivité fonctionnelle « au repos » correspond à l'étude de la connectivité lorsque que le sujet ne réalise aucune tâche particulière. Elle s'oppose à la connectivité fonctionnelle d'activation, qui permet d'identifier les régions cérébrales qui s'activent lors de la réalisation de tâches cognitives ou émotionnelles spécifiques. En effet, lorsque le cerveau est au repos, il existe des fluctuations spontanées de l'activité neuronale et donc du signal BOLD à basses fréquences (0.01 à 0.11 Hz) (Biswal et al., 1995; Lowe, Mock, & Sorenson, 1998). Ces fluctuations correspondent en partie à des artefacts, mais également à une activité neuronale physiologique (Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005). Les régions entre lesquelles il existe une corrélation temporelle forte entre les fluctuations du signal BOLD au repos définissent des « réseaux fonctionnels de repos » (Cole et al., 2010).

Il existe de plus une forte similitude entre les réseaux identifiés au repos et les réseaux activés lors de l'exécution de tâches cognitives ou sensori-motrices (Cordes et al., 2000; De Luca, Smith, De Stefano, Federico, & Matthews, 2005; Lowe et al., 1998). Plusieurs réseaux cérébraux impliqués dans différents processus cognitifs ou sensori-moteurs ont ainsi été identifiés chez l'homme, tels que les réseaux du langage, de l'audition, de la vision, ou encore de l'attention (Cole et al., 2010; J. S. Damoiseaux et al., 2006; Me, n.d.) (**Figure 11**).

Parmi les réseaux, l'un d'entre eux appelé « réseau du mode par défaut » (DMN, pour « *Default Mode Network* ») a soulevé une attention particulière ces dernières années. Le



DMN a la particularité d'être désactivé lors de l'exécution d'une tâche, mais s'active lors du repos (Gusnard & Raichle, 2001; Shulman et al., 1997). Il est particulièrement activé lors des tâches d'introspection et de vagabondage mental (Mason et al., 2007). Il existe une forte concordance dans l'organisation spatiale des réseaux au repos d'un sujet à l'autre, d'une étude à l'autre et chez un même sujet au cours du temps (J. S. Damoiseaux et al., 2006; Shehzad et al., 2009; Zuo et al., 2010). Les réseaux fonctionnels de repos sont également présents chez l'enfant et subissent des modifications au cours du développement (Fair et al., 2007; Fransson et al., 2007). De manière plus large, ces réseaux de repos sont également retrouvés dans une certaine mesure chez les autres espèces mammifères et reflètent donc probablement une organisation cérébrale conservée au cours de l'évolution (Z. Liang, King, & Zhang, 2011; Liska, Galbusera, Schwarz, & Gozzi, 2015; Schroeder, Weiss, Procissi, Disterhoft, & Wang, 2016; Vincent et al., 2007).



**Figure 11 - Huit réseaux cérébraux de repos couramment identifiés** A) Réseau visuel primaire, B) Réseau visuel secondaire C) Réseau auditif D) Réseau sensori-moteur E) Réseau du mode par défaut F) Réseau de la salience G) Réseau de l'attention et du contrôle exécutif gauche H) Réseau de l'attention et du contrôle exécutif droit. D'après (Cole et al., 2010).

#### 2.1.4. Analyse de corrélation à partir d'une région d'intérêt

La méthode d'analyse de corrélation à partir d'une région d'intérêt (aussi appelée « *seed-based* ») nécessite la sélection a priori d'une région cérébrale. Une fois cette région sélectionnée, des modèles de régression linéaire sont utilisés pour calculer la corrélation entre le signal BOLD de la région d'intérêt et le signal de chaque voxel du reste du cerveau, de manière indépendante pour chaque voxel. Cette méthode permet d'obtenir une carte des régions du cerveau qui sont les plus fortement connectées à la région d'intérêt. Cette

technique est donc intéressante pour l'étude de la connectivité de régions spécifiques. Elle permet d'identifier des réseaux cérébraux qui sont associés à cette région. Par exemple, la première étude réalisée en IRM fonctionnelle de repos a permis de mettre en évidence le somato-moteur à partir de l'analyse de la connectivité d'une région située au sein du cortex moteur gauche (Biswal, Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995). Cette technique possède une bonne reproductibilité et a été très largement utilisée dans la littérature (Shehzad et al., 2009).

Cette méthode a cependant plusieurs limites. Sa limite principale est liée à la sélection a priori de la région d'intérêt, qui nécessite de négliger artificiellement les autres réseaux cérébraux, lesquels ne sont pas donc pris en compte dans l'interprétation des résultats. Une autre limite est la réalisation de tests multiples pour étudier la relation entre la région d'intérêt et chaque voxel du cerveau, qui nécessite d'être prise en compte et corrigée au niveau de l'analyse statistique (Han, Glenn, & Dawson, 2019). Enfin, cette méthode peut être l'objet d'artéfacts par la prise en compte des connexions des régions spatialement proches de la région d'intérêt en raison des limites de la résolution spatiale (Cole, Smith, & Beckmann, 2010). La justification de choix de la région d'intérêt et une délimitation précise de cette région ont donc une importance primordiale dans cette méthode.

### **2.1.5. Analyse en composantes indépendantes**

L'analyse en composantes indépendantes a été utilisée initialement comme méthode de séparation du signal dans les études en électroencéphalographie, avant d'être appliquée à l'IRM fonctionnelle (Kiviniemi, Kantola, Jauhiainen, Hyvärinen, & Tervonen, 2003). Cette méthode a pour objectif d'extraire les différentes composantes d'un signal qui sont indépendants les uns des autres. Le principe de l'analyse en composantes indépendantes

appliquée à l'IRM fonctionnelle est l'identification de plusieurs composantes du signal BOLD qui possèdent un déroulement temporel aussi indépendant que possible les uns des autres. Le principal avantage de cette méthode est d'étudier l'ensemble des réseaux, sans définir une région a priori. En effet, contrairement à l'analyse à partir d'une région d'intérêt, l'analyse en composantes indépendantes considère simultanément les relations entre tous les voxels du cerveau (McKeown, Hansen, & Sejnowski, 2003). Cette méthode permet de séparer les composantes d'intérêt de celles liées aux artefacts physiologiques (comme les battements du cœur, la respiration), et aux artefacts instrumentaux (Kiviniemi et al., 2003).

Cette méthode a cependant plusieurs limites. En effet, elle nécessite de choisir le nombre de composantes indépendantes à estimer à partir des données. Bien qu'il existe des méthodes statistiques pour déterminer le nombre « optimal » de composantes, le choix reste en partie arbitraire. Un faible nombre de composantes permet d'étudier des systèmes de réseaux très larges, tandis qu'un grand nombre de composantes permet d'étudier des sous-réseaux plus restreints (Cole et al., 2010). De plus, cette méthode ne tient pas compte du fait que la connectivité d'une région avec une autre peut varier au cours du temps. En effet, cette méthode postule que la connectivité entre les différentes régions est stationnaire tout au long de la durée de l'acquisition.

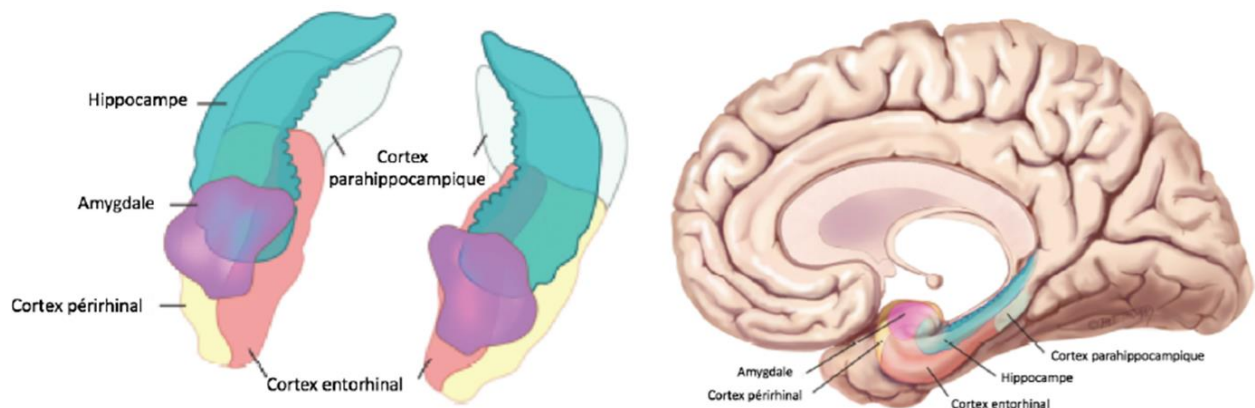
## **2.2. CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DU LOBE TEMPORAL INTERNE**

La connectivité du lobe temporal interne a fait l'objet d'un intérêt croissant ces dernières années, notamment dans le champ de la maladie d'Alzheimer. En effet, les avancées dans les techniques de neuroimagerie ont permis de révéler toute la complexité des connexions du lobe temporal interne et leurs atteintes dans cette maladie.

## 2.2.1. Anatomie du lobe temporal interne : une structure complexe

Le lobe temporal interne est une structure complexe composée de plusieurs sous-régions : la formation hippocampique, le gyrus parahippocampique et le complexe amygdalien (Raslau et al., 2015) (**Figure 12**).

- La formation hippocampique comprend l'hippocampe, constitué de la corne d'Ammon (divisée en sous-champs hippocampiques CA1, CA2, CA3 et CA4), du gyrus denté et du subiculum. Elle est localisée au niveau de la partie supérieure du lobe temporal interne. Elle est bordée dans sa partie supérieure par le complexe amygdalien, latéralement par la corne temporale du ventricule latéral, médialement par la citerne ambiante, et dans sa partie inférieure par un faisceau de substance blanche qui la sépare des cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique (Frankó, Insausti, Artacho-Pérula, Insausti, & Chavoix, 2014; Insausti et al., 1998; Insausti, Tuñón, Sobreviela, Insausti, & Gonzalo, 1995; Shorvon, 2000).
- Le gyrus parahippocampique est constitué dans sa partie antéro-latérale par le cortex périrhinal, dans sa partie antéro-médiale par le cortex entorhinal et dans sa partie postérieure par le cortex parahippocampique. Il est situé sous la formation hippocampique. Il est bordé latéralement par le sillon collatéral et médialement par la citerne ambiante (Frankó et al., 2014; Insausti et al., 1998, 1995; Shorvon, 2000). A noter que gyrus parahippocampique et cortex parahippocampique ne sont pas synonymes, puisque le cortex parahippocampique est une sous-région du gyrus parahippocampique.

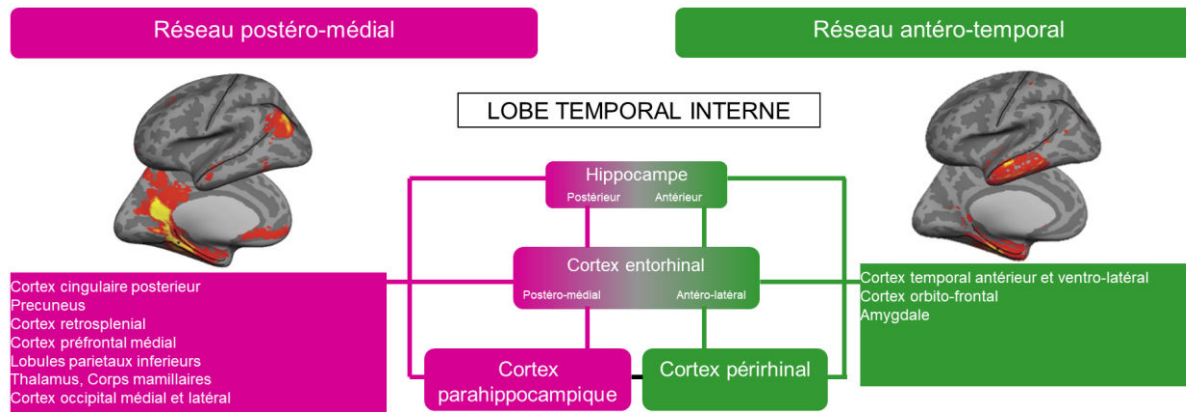


**Figure 12 – Anatomie du lobe temporal interne.** D'après Raslau et al., 2015

### 2.2.2. Description des réseaux du lobe temporal interne

Les études réalisées chez l'animal et chez l'homme ont permis de mettre en évidence les connexions anatomiques et fonctionnelles entre le lobe temporal interne et le néocortex. Deux réseaux principaux ont été mis en évidence, le réseau antéro-temporal (AT) et le réseau postéro-médial (PM), qui présentent des spécificités anatomiques et fonctionnelles distinctes et complémentaires (Kahn, Andrews-Hanna, Vincent, Snyder, & Buckner, 2008; Lavenex & Amaral, 2000; Libby, Ekstrom, Ragland, & Ranganath, 2012; Maass, Berron, Libby, Ranganath, & Düzel, 2015; Navarro Schröder, Haak, Zaragoza Jimenez, Beckmann, & Doeller, 2015; Ranganath & Ritchey, 2012; Schultz, Sommer, & Peters, 2012; Witter, Wouterlood, Naber, & Van Haeften, 2000; Zhuo et al., 2016). Les réseaux AT et PM sont représentés sur la

**Figure 13.**



**Figure 13 – Réseaux antéro-temporal et postéro-médial.** (Adapté d’après Kahn et al., 2008, Ranganath and Ritchey, 2012 et Zhuo et al., 2016). Le réseau postéro-médial (en rose) est constitué des régions corticales postérieures et médiales. Il est connecté au cortex parahippocampique, à la partie postéro-médiale du cortex entorhinal et à l’hippocampe postérieure. Le réseau antéro-temporal (en vert) est constitué des régions corticales temporales antéro-latérales et orbito-frontales. Il est connecté au cortex périrhinal, à la partie antéro-latérale du cortex entorhinal et à l’hippocampe antérieure.

### 2.2.2.1. Réseau antéro-temporal

Le réseau antéro-temporal comporte les aires corticales temporales antérieures et ventrolatérales, le cortex orbito-frontal et l’amygdale. Il est connecté à la partie antérieure du lobe temporal interne (hippocampe antérieur, cortex périrhinal et partie antéro-latérale du cortex entorhinal) (Kahn et al., 2008; Lavenex & Amaral, 2000; Libby et al., 2012; Maass et al., 2015; Navarro Schröder et al., 2015; Ranganath & Ritchey, 2012; Schultz et al., 2012; Witter et al., 2000; Zhuo et al., 2016).

### 2.2.2.2. Réseau postéro-médial

Le réseau postéro-médial comporte le cortex cingulaire postérieur, le précuneus, le cortex retrosplenial, le cortex préfrontal médial, les lobules pariétaux inférieurs, le thalamus, les corps mamillaires et le cortex occipital médial et latéral. Le réseau PM est connecté à la partie postérieure du lobe temporal interne (partie postérieure de l’hippocampe, cortex parahippocampique et partie postéro-médiale du cortex entorhinal) (Kahn et al., 2008;

Lavenex & Amaral, 2000; Libby et al., 2012; Maass et al., 2015; Navarro Schröder et al., 2015; Ranganath & Ritchey, 2012; Schultz et al., 2012; Witter et al., 2000; Zhuo et al., 2016).

## 2.2.3. Rôle des réseaux du lobe temporal interne

### 2.2.3.1. Réseau antéro-temporal et lobe temporal interne antérieur

Le réseau AT et le lobe temporal interne antérieur sont impliqués dans la mémoire des caractéristiques spécifiques des items (objets, visages), qu'elles soient physiques, sémantiques ou conceptuelles (Ranganath & Ritchey, 2012).

#### *Hippocampe antérieur*

L'hippocampe antérieur est activé lors de l'encodage au cours des tâches de mémoire (Lepage, Habib, & Tulving, 1998; Spaniol et al., 2009). Son activité est modulée par la présence d'éléments nouveaux (Poppenk et al., 2008).

#### *Cortex périrhinal*

Le cortex périrhinal est activé spécifiquement pour la mémorisation des attributs des objets, tels que leur forme, ou leur couleur (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2010; Staresina & Davachi, 2008) (voir aussi pour revue (Eichenbaum, Yonelinas, & Ranganath, 2007)). Le cortex périrhinal joue également un rôle dans la reconnaissance des items basée sur la familiarité. Ainsi, les études chez le singe et chez l'homme montrent que la présentation répétée d'items induit une diminution de l'activation du cortex périrhinal (Henson, Cansino, Herron, Robb, & Rugg, 2003; Xiang & Brown, 1998), qui est d'autant plus importante que le sentiment de familiarité est fort (Gonsalves, Kahn, Curran, Norman, & Wagner, 2005; Ranganath et al., 2004).

#### *Cortex entorhinal latéral*



Plus récemment, la partie latérale du cortex entorhinal a également montré une spécificité pour la reconnaissance des objets, comparativement à la reconnaissance du contexte (Reagh et al., 2014).

### *Cortex antéro-temporal*

Le cortex antéro-temporal joue un rôle important dans la mémoire sémantique et conceptuelle (Binney, Embleton, Jefferies, Parker, & Ralph, 2010; K. Patterson, Nestor, & Rogers, 2007; Peelen & Caramazza, 2012; Visser, Jefferies, & Lambon Ralph, 2010). Les patients atteints de démence sémantique qui présentent classiquement une atrophie antéro-temporale (D. Chan et al., 2001), ont ainsi une atteinte importante de la mémoire sémantique, de même que les patients ayant subi une résection chirurgicale du lobe temporal antérieur pour traiter une épilepsie réfractaire (Ma, S, Ga, & Tt, 2012). Le cortex temporo-polaire est également impliqué dans l'encodage et la reconnaissance des informations basées sur la familiarité (Xiang & Brown, 1998).

### *Amygdale*

L'amygdale (Kensinger, Addis, & Atapattu, 2011) est impliquée dans l'extraction de la valeur émotionnelle de l'information (Adolphs, 2010; Rushworth, Noonan, Boorman, Walton, & Behrens, 2011).

### *Cortex orbitofrontal latéral*

Enfin, le cortex orbitofrontal latéral est impliqué dans la prise de décision, sur la base de sa valence émotionnelle de l'information (Rolls & Grabenhorst, 2008).

### 2.2.3.2. Réseau postéro-médial et lobe temporal interne postérieur

Le réseau PM et le lobe temporal interne postérieur sont quant à eux impliqués dans la mémoire des caractéristiques spatio-temporelles et contextuelles, permettant de générer une représentation des relations temporelles et spatiales entre les différents éléments d'un événement (Ranganath & Ritchey, 2012).

#### *Hippocampe postérieur*

L'hippocampe antérieur est activé lors de la récupération en mémoire épisodique (Lepage et al., 1998; Spaniol et al., 2009). Il est également impliqué dans la mémoire spatiale (Hirshhorn, Grady, Rosenbaum, Winocur, & Moscovitch, 2012; L. Ryan, Lin, Ketcham, & Nadel, 2010; Woollett & Maguire, 2011).

#### *Cortex parahippocampique*

Le cortex parahippocampique est impliqué dans la mémoire de la source de l'information. En effet, les études montrent que l'activation du cortex parahippocampique pendant l'encodage d'items est corrélée à la reconnaissance ultérieure du contexte de l'encodage de ces items (comme par exemple, la reconnaissance d'une image présentée au moment de l'encodage), mais pas à la reconnaissance de l'item lui-même (Davachi, Mitchell, & Wagner, 2003; Yonelinas, Hopfinger, Buonocore, Kroll, & Baynes, 2001). Le cortex parahippocampique est également impliqué dans la reconnaissance de la localisation des objets (Bohbot, Allen, & Nadel, 2000; Sommer, Rose, Weiller, & Büchel, 2005) et dans la navigation spatiale (Janzen & van Turenout, 2004).

#### *Cortex entorhinal médial*

Le cortex entorhinal médial chez l'animal contient des « cellules de grille », un type particulier de neurones qui lui permettent de connaître sa position dans l'espace, ainsi que

des « cellules de direction », qui lui permettent d’être informé sur le sens de sa direction (Hafting, Fyhn, Molden, Moser, & Moser, 2005; Sargolini et al., 2006; Schmidt-Hieber & Häusser, 2013). Chez l’homme, le cortex entorhinal médial est activé spécifiquement pour la reconnaissance des informations contextuelles (Reagh et al., 2014).

### *Régions corticales postéro-médiales*

Les régions corticales du réseau PM sont presque superposées à celles du DMN (i.e., cortex cingulaire postérieur, précuneus, cortex rétrosplénial, cortex préfrontal médial et lobules pariétaux inférieurs). Les études en IRM fonctionnelle d’activation montrent une activation du DMN pendant les épreuves de récupération en mémoire épisodique (Kuhl & Chun, 2014; Richter, Cooper, Bays, & Simons, 2016; Robin, Buchsbaum, & Moscovitch, 2018; Rugg & Vilberg, 2013; Sestieri, Corbetta, Romani, & Shulman, 2011). De plus, les études en IRM fonctionnelle de repos montrent que la connectivité fonctionnelle du DMN est associée aux performances en mémoire épisodique (L. Wang et al., 2010), tandis que la diminution de la connectivité du DMN est associée à un déclin de la mémoire épisodique dans le vieillissement (Berron, van Westen, Ossenkoppele, Strandberg, & Hansson, 2020; Staffaroni et al., 2018) et dans la maladie d’Alzheimer (La Joie et al., 2014). Enfin, les patients atteints du syndrome de Korsakoff, caractérisé par une altération du circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire, présentent également une atteinte de la mémoire épisodique ainsi qu’une désorientation temporo-spatiale (Mayes, Meudell, Mann, & Pickering, 1988).

### **2.2.3.3. Le modèle “Binding of Item and Context”**

Le modèle « Binding of Item and Context » (BIC), propose que la mémoire épisodique requière l’intégration des réseaux AT et PM au sein de l’hippocampe. Schématiquement, les informations relatives aux caractéristiques des items sont traitées au niveau du réseau AT,

tandis que les informations relatives au contexte spatial et temporel sont traitées au niveau du réseau PM. Ces deux réseaux convergent vers l'hippocampe, au sein duquel s'effectue une association entre les items et le contexte (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007; Ranganath, 2010). Une étude supporte ce modèle en montrant que l'interaction entre les réseaux AT et PM au sein de l'hippocampe est associée à la qualité de la mémoire épisodique (Cooper & Ritchey, 2019).

Cette interaction entre l'hippocampe et les réseaux AT et PM est sous-tendue par une régulation génétique. En effet, une étude récente montre que le pattern d'expression génétique au sein de l'hippocampe est distribué selon un gradient longitudinal antéro-postérieur, qui est retrouvé au niveau des régions corticales respectivement associées aux réseaux AT et PM (Vogel et al., 2020) (voir aussi pour revue (Strange, Witter, Lein, & Moser, 2014)).

## **2.2.4. Atteinte des réseaux du lobe temporal interne dans la maladie d'Alzheimer**

### **2.2.4.1. Atteinte du réseau PM : diminution de la connectivité**

Les études montrent de manière presque constante une diminution de la connectivité entre les régions du lobe temporal interne et celles du réseau cortical PM, à la fois au stade de MCI (Berron et al., 2020; Cai et al., 2017; J. Chen et al., 2016; Das et al., 2013-1, 2015-1; Liu et al., 2016; Sorg et al., 2007) et de maladie d'Alzheimer (G. Allen et al., 2007; Gour et al., 2014; Liu et al., 2016; L. Wang et al., 2006). Une diminution de connectivité entre les régions du lobe temporal interne et celles du réseau cortical PM a également été observée chez les sujets âgés sains amyloïdes- $\beta$  positifs en comparaison aux sujets âgés sains amyloïdes- $\beta$  négatifs

(Berron et al., 2020), mais également au cours du temps chez les sujets âgés sains (Salami, Wåhlin, Kaboodvand, Lundquist, & Nyberg, 2016). + SCD

#### **2.2.4.2. Atteinte du réseau AT : des résultats contradictoires**

En revanche, la connectivité du réseau AT est moins étudiée et montre des résultats contradictoires, avec soit des diminutions, soit des augmentations de connectivité.

Au stade de MCI, il a été montré une augmentation de la connectivité au sein du réseau AT par rapport aux sujets sains. Cette étude est la seule à avoir analysé la connectivité du lobe temporal interne chez les patients ayant un SCD et retrouve des résultats similaires à ceux observés chez les patients MCI. Elle a pour spécificité d'avoir utilisé une technique d'analyse en composantes indépendantes pour définir le réseau AT, contrairement aux autres études qui utilisent en majorité la connectivité par région d'intérêt (Gour et al., 2011). Une autre étude des mêmes auteurs a montré, à l'aide de la connectivité par région d'intérêt, une augmentation de la connectivité entre le cortex périrhinal et les régions corticales du réseau AT chez les patients au stade de maladie d'Alzheimer, qu'il s'agisse des formes tardives ou précoces, avec une augmentation plus importante chez les patients avec une forme précoce par rapport à la forme tardive (Gour et al., 2014).

A l'inverse, plusieurs études ont montré une diminution de la connectivité entre les régions du lobe temporal interne et les régions corticales du réseau AT chez les patients au stade de MCI ou de maladie d'Alzheimer en comparaison aux sujets âgés sains (G. Allen et al., 2007; J. Chen et al., 2016; Das et al., 2015-1; Liu et al., 2016; L. Wang et al., 2006) et chez les patients au stade de maladie d'Alzheimer sévère en comparaison au stade modéré ou de MCI (Liu et al., 2016). Enfin, une diminution de la connectivité entre le lobe temporal interne et le

réseau AT a également été retrouvée chez les sujets âgés sains amyloïdes- $\beta$  positifs en comparaison aux sujets âgés sains amyloïdes- $\beta$  négatifs (Berron et al., 2020).

### 2.2.4.3. Lobe temporal interne : une hyperconnectivité

Au-delà des altérations de connectivité entre les régions du lobe temporal interne et les régions des réseaux AT et PM, il a également été mis en évidence des modifications de connectivité entre les sous-régions du lobe temporal interne elles-mêmes. Au stade de MCI, plusieurs études montrent ainsi une augmentation de la connectivité entre le cortex perirhinal, entorhinal, et l'hippocampe (Berron et al., 2020; J. Chen et al., 2016; Das et al., 2013-1; Gour et al., 2011; Sheng et al., 2017). De plus, une hyperactivité des régions du lobe temporal interne a également été retrouvée dans la maladie d'Alzheimer au niveau des sous-champs hippocampiques, du gyrus denté et du cortex entorhinal droit, avec une méthode d'analyse différente de la connectivité fonctionnelle, basée sur la densité de puissance spectrale du signal BOLD (Pasquini et al., 2016). Chez les sujets âgés sains, il a été montré en revanche une dissociation avec une augmentation de connectivité au sein du lobe temporal antérieure de manière concomitante à une diminution au sein du lobe temporal postérieur au cours du temps (Salami et al., 2016).

### 2.2.4.4. Principaux résultats de la littérature

Les études concernant les atteintes de la connectivité fonctionnelle des régions du lobe temporal interne et des réseaux AT et PM dans le SCD, le MCI ou la maladie d'Alzheimer sont synthétisées dans le **Tableau 6** ci-dessous.

**Tableau 6 – Principaux résultats concernant l'atteinte de la connectivité du lobe temporal interne au cours du vieillissement et aux différents stades de la maladie d'Alzheimer**

Référence	Population	Méthode	Atteinte de la connectivité fonctionnelle au repos
(Das et al., 2013-1)	31 SAS 17 MCIa	Régions d'intérêt : cortex entorhinal et lobe	<u>MCIa (versus SAS)</u> ↗ intra – Lobe temporal interne (cortex

		temporal interne dans son ensemble	entorhinal – hippocampe) ↳ Lobe temporal interne G – cortex pariétal inférieur bilatéral (= régions PM) ↳ Lobe temporal interne D – cortex préfrontal médial (= régions PM)
(Das et al., 2015-1)	39 SAS 30 aMCI	Régions d'intérêt : lobe temporal interne antérieur (tête de l'hippocampe, cortex entorhinal et périrhinal) et postérieur (queue de l'hippocampe et cortex parahippocampique)	<u>MCI (versus SAS)</u> ↳ lobe temporal interne antérieur – régions AT ↳ lobe temporal interne postérieur – régions PM
(Gour et al., 2011)	12 SAS 13 patients (MA modérée, MCI et SCD)	Analyse en composantes indépendantes pour définir le réseau AT (=partie antérieure du gyrus temporal inférieur moyen et supérieur, uncus de l'hippocampe, cortex entorhinal et périrhinal)	<u>MA modérée, MCI et SCD ensembles (versus SAS)</u> ↗ réseau AT (en particulier gyrus temporal inférieur et supérieur G et uncus de l'hippocampe) <u>MCI et SCD séparément (versus SAS)</u> ↗ réseau AT <u>MCI et SCD séparément (versus maladie d'Alzheimer modérée)</u> ↗ réseau AT <u>MCI (versus SCD)</u> Pas de différence <u>MA modérée (versus SAS)</u> Pas de différence
(Gour et al., 2014)	28 SAS 14 MA à début précoce 14 MA à début tardif	Régions d'intérêt : cortex périrhinal D et G	<u>MA à début précoce (versus SAS)</u> ↗ Cortex périrhinal G – gyrus frontal supérieur, moyen, inférieur, insula, thalamus, noyau caudé (régions AT) <u>MA à début tardif (versus SAS)</u> ↗ Cortex périrhinal G – gyrus frontal inférieur D, insula D (régions AT) ↳ Cortex périrhinal G – CPP, précunéus, sillon calcarin bilatéral, gyrus lingual D (= régions PM) <u>MA à début précoce (versus maladie d'Alzheimer à début tardif)</u> ↗ Cortex périrhinal G – insula, gyrus précentral, gyrus frontal supérieur et moyen, cingulum, régions antéro-temporales (= régions AT et PM)
(Sheng et al., 2017)	36 aMCI 35 SAS	Force connectivité de chaque voxel (cerveau entier)	<u>aMCI (versus SAS)</u> ↗ intra - lobe temporal interne
(Sorg et al., 2007)	13 SAS 24 aMCI	Régions d'intérêt : hippocampe D et G + ICA pour identifier le cortex cingulaire et le DMN	<u>aMCI (versus SAS)</u> ↳ hippocampe D et G – cortex cingulaire G (= région PM) ↳ hippocampe D et DMN (= PM)
(Liu et al., 2016)	21 SAS 18 MCI 17 MA modérés 18 MA sévères	Régions d'intérêt : gyrus parahippocampique droit et gauche	<u>MA sévère et MCI (versus SAS)</u> ↳ Gyrus parahippocampique gauche – Cortex cingulaire postérieur, précunéus (= régions PM) ↳ Gyrus parahippocampique droit – Cortex cingulaire postérieur, précunéus, cunéus, cortex préfrontal médial, gyrus angulaire,

			<p>lobe pariétal supérieur (= régions PM) et gyrus temporal moyen postérieur et antérieur gauches, gyrus temporal supérieur gauche, gyrus frontal moyen (= régions AT)</p> <p>↳ Gyrus parahippocampique gauche –gyrus temporal moyen (= région AT)</p> <p><u>MA modérée (versus SAS)</u></p> <p>↳ Gyrus parahippocampique droit – Cortex cingulaire postérieur, précunéus, cunéus, cortex préfrontal médial (= régions PM) et gyrus temporal moyen antérieur (= région AT)</p> <p><u>MCI et maladie d'Alzheimer modérée (versus maladie d'Alzheimer sévère)</u></p> <p>↳ Gyrus parahippocampique gauche – Cortex cingulaire postérieur, précunéus (= régions PM)</p> <p><u>MA sévères (versus MCI)</u></p> <p>↳ Gyrus parahippocampique droit –gyrus temporal moyen postérieur (= région AT)</p> <p><u>MA sévères (versus maladie d'Alzheimer modérée)</u></p> <p>↳ Gyrus parahippocampique droit – gyrus angulaire (= région PM) et gyrus temporal supérieur et temporal moyen antérieur et postérieur (= régions AT)</p>
(Cai et al., 2017)	40 SAS 42 MCIa	Régions d'intérêt : l'hippocampe D et G	<p><u>MCIa (versus SAS)</u></p> <p>↳ Hippocampe D – cortex préfrontal médial, lobule pariétal inférieur D (= régions PM)</p>
(G. Allen et al., 2007)	8 SAS 8 MA	Régions d'intérêt : hippocampe D et G	<p><u>MA (versus SAS)</u></p> <p>↳ Hippocampe D et G – nombreuses régions corticales frontales, pariétales et temporales incluant des régions des réseaux PM et AT</p>
(L. Wang et al., 2006)	13 SAS 13 MA	Régions d'intérêt : hippocampe antérieur D et G	<p><u>MA (versus SAS)</u></p> <p>↳ Hippocampe droit – Cortex cingulaire postérieur, cortex préfrontal médian, cunéus bilatéral, précunéus droit (= régions PM), gyrus temporal supérieur, moyen et inférieur droit (= régions AT), cortex cingulaire antérieur</p> <p>↗ Hippocampe gauche -cortex préfrontal latéral droit</p>
(J. Chen et al., 2016)	129 SAS 85 MCIa	Régions d'intérêt : cortex parahippocampique antérieur et postérieur, cortex périrhinal, cortex entorhinal, hippocampe antérieur, moyen et postérieur	<p><u>MCIa (versus SAS)</u></p> <p>↗ Cortex périrhinal – gyrus occipital moyen gauche (=région PM)</p> <p>↗ Cortex entorhinal – gyrus occipital inférieur gauche (=région PM)</p> <p>↳ Cortex périrhinal – gyrus temporal inférieur droit (=région AT)</p> <p>↳ Cortex parahippocampique postérieur – cuneus, précuneus, gyrus angulaire (=régions PM)</p> <p>↳ Cortex parahippocampique antérieur–</p>



			<p>gyrus temporal moyen (= région AT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↘ intra – lobe temporal interne (cortex entorhinal – hippocampe)</li> <li>↘ Hippocampe antérieur – gyrus fusiforme droit (=région AT)</li> <li>↘ Hippocampe moyen – précuneus, cortex visuel (=régions PM), gyrus temporal moyen (=région AT)</li> <li>↘ Hippocampe postérieur – cortex visuel (=région PM)</li> </ul>
(Berron et al., 2020)	<p>256 SAS <math>\beta</math>-amyloïde négatifs</p> <p>103 SAS <math>\beta</math>-amyloïde positifs</p> <p>83 MCI <math>\beta</math>-amyloïde positifs</p>	<p>Régions d'intérêt : lobe temporal interne antérieur (hippocampe antérieur + cortex périorhinal et entorhinal) et lobe temporal interne postérieur (hippocampe postérieur + cortex parahippocampique)</p>	<p><u>SAS <math>\beta</math>-amyloïde positifs versus SAS <math>\beta</math>-amyloïde négatifs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↘ ↘ Lobe temporal interne antérieur – AT</li> <li>↘ Lobe temporal interne antérieur - PM</li> </ul> <p><u>MCI <math>\beta</math>-amyloïde positifs versus SAS <math>\beta</math>-amyloïde négatifs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↘ Lobe temporal interne antérieur – réseau PM</li> <li>↗ intra – Lobe temporal interne</li> </ul>
(Salami et al., 2016)	198 SAS	Analyse en composantes indépendantes	<p><u>SAS au cours du temps (analyse longitudinale sur 5 ans) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↘ intra - Lobe temporal interne antérieur</li> <li>↗ intra - Lobe temporal interne postérieur</li> <li>↘ Lobe temporal interne postérieur – régions PM</li> </ul>

*SAS = sujets âgés sains, MCI = mild cognitive impairment, MCIa = MCI amnésiques, SCD = subjective cognitive decline, MA = Maladie d'Alzheimer, DMN = Default mode network, D = droit, G = gauche, ↗ augmentation de connectivité, ↘ diminution de connectivité*

## 2.3. CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DYNAMIQUE

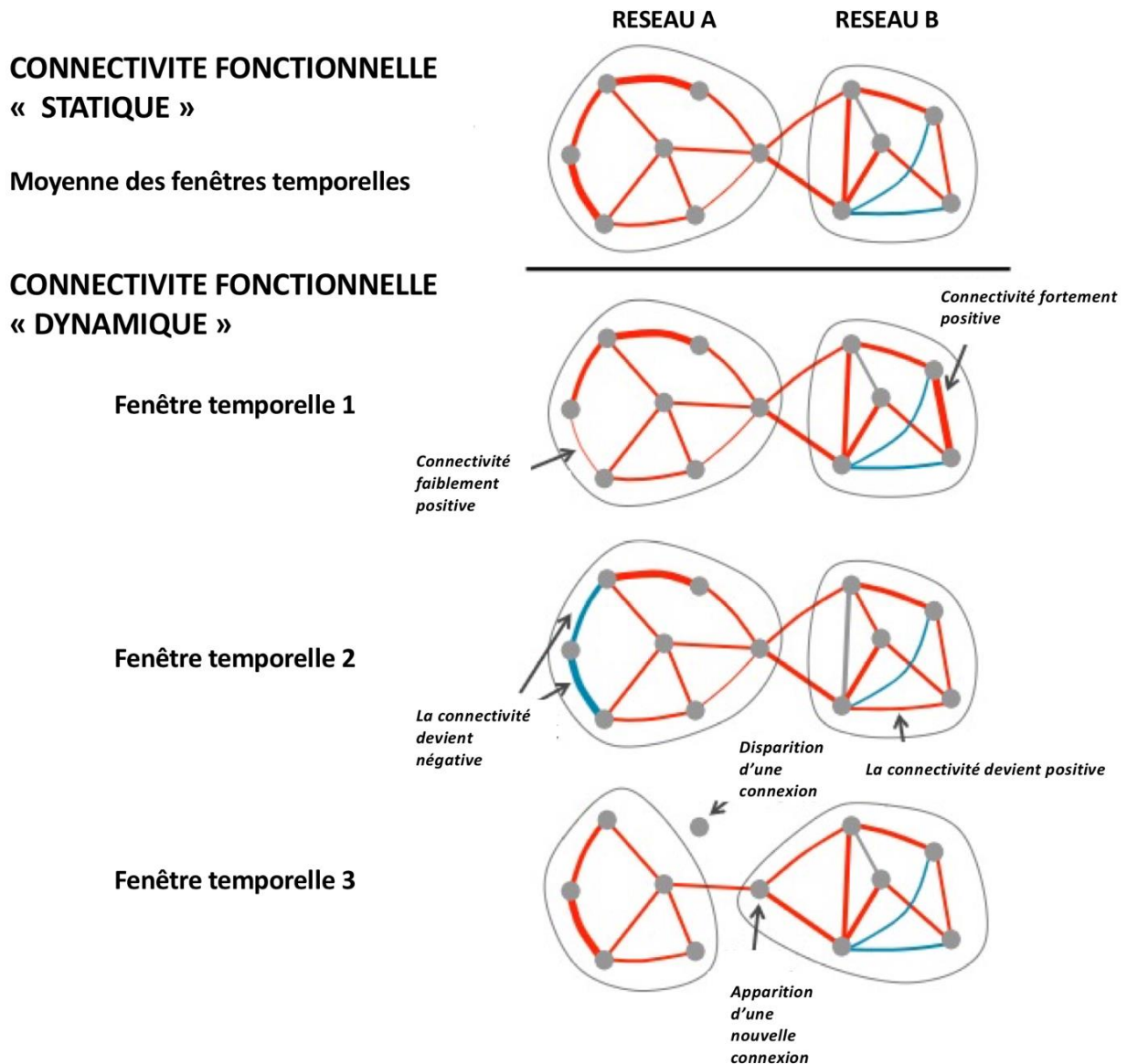
Une nouvelle technique a émergé ces dernières années, permettant d'étudier les changements au cours du temps de la connectivité fonctionnelle (Sakoğlu et al., 2010), appelée connectivité fonctionnelle dynamique.

### 2.3.1. Définition de la connectivité fonctionnelle dynamique

L'analyse de la connectivité a pendant longtemps reposé sur le postulat que celle-ci était « statique » tout au long de l'acquisition des données, c'est-à-dire qu'elle ne variait pas au cours du temps. La connectivité fonctionnelle étudiée dans la plupart des études correspond ainsi à la moyenne du signal obtenu sur l'ensemble de la durée d'acquisition. Pourtant, plusieurs éléments montrent d'une part que la connectivité varie au cours du temps, et d'autre part que ces variations ne correspondent pas uniquement à du bruit, mais sont le reflet de processus physiologiques. Le premier élément est apporté par les études utilisant l'électroencéphalographie ou la magnétoencéphalographie qui font bien état de fluctuations du signal au cours du temps avec des changements successifs du rythme du signal (Makeig, Debener, Onton, & Delorme, 2004). Un deuxième élément est apporté par les études en IRM fonctionnelle d'activation, qui montrent des variations de la connectivité fonctionnelle en réponse à une tâche (Esposito et al., 2006; Fransson, 2006). Enfin, un troisième élément est apporté par les études enregistrant simultanément le signal électroencéphalographie et celui de l'IRM fonctionnelle. Ces études montrent en effet l'existence d'un certain degré de corrélation entre le signal de l'électroencéphalographie et le signal de l'IRM fonctionnelle (Mantini, Perrucci, Del Gratta, Romani, & Corbetta, 2007), qui permet de supposer un

parallèle entre l'activité électrique neuronale et les variations du signal BOLD, bien que cette relation soit complexe et encore imparfaitement comprise (Laufs et al., 2003a).

La prise en compte de cette dimension temporelle dans l'analyse de la connectivité, en plus de la dimension spatiale, apporte une information supplémentaire sur la propriété des réseaux cérébraux. Par exemple, des techniques d'analyse de l'IRM fonctionnelle en temps réel couplées à des algorithmes d'apprentissage automatique ont permis d'obtenir des cartes de connectivité du cerveau au cours du temps, permettant de prédire les images visualisées par les sujets (Kay, Naselaris, Prenger, & Gallant, 2008) (voir aussi pour revue (deCharms, 2008)). Les changements de connectivité au cours du temps qui sont mis en évidence surviennent dans des intervalles de temps allant de la minute à la seconde (Sakoğlu et al., 2010). La **Figure 14** illustre les principes de la connectivité fonctionnelle dynamique.



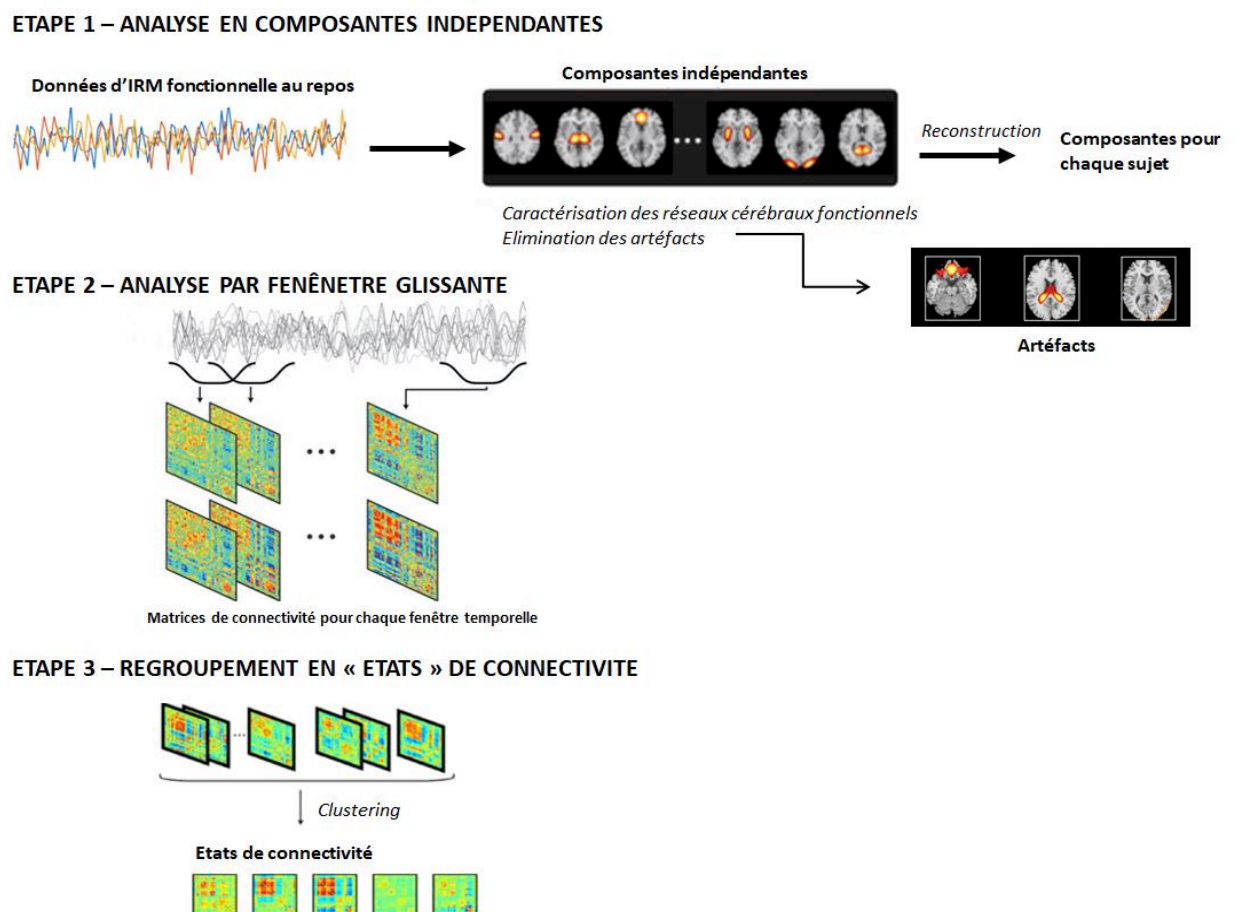
**Figure 14 - Principes de la connectivité fonctionnelle dynamique.** La première ligne représente la moyenne des fenêtres temporelles, c'est à dire la connectivité mesurée de manière statique. Les changements de connectivité au cours du temps peuvent concerner son amplitude, (fenêtre 1), sa nature positive ou négative (fenêtre 2), et/ou la nature des régions connectées (fenêtre 3). Lignes rouges = connexions positives ; lignes bleues = connexions négatives. Lignes épaisses = connexions fortes ; Lignes fines = connexions faibles ; Ronds gris = régions cérébrales. D'après Hutchison et al., 2013.

### 2.3.2. Etapes de l'analyse de la connectivité fonctionnelle dynamique

L'étude de la connectivité fonctionnelle dynamique repose sur trois étapes (l'analyse en composantes indépendantes, la fenêtre glissante et le clustering), illustrées sur la **Figure 15**.

- **Etape I : L'analyse en composantes indépendantes**, que nous avons décrite précédemment, est utilisée pour décomposer les régions cérébrales en composantes fonctionnelles, correspondant à un ensemble de régions ayant un même pattern de décours du signal au cours du temps. Ces composantes sont identifiées à l'échelle du groupe, puis une étape de reconstruction permet d'extraire les composantes de chaque sujet, préservant ainsi la variabilité inter-individuelle des données. Ces composantes sont analysées à la fois qualitativement (visuellement) et quantitativement (via l'analyse de leur puissance spectrale) afin de différencier les réseaux cérébraux fonctionnels des artéfacts. Les artéfacts peuvent être liés aux mouvements de la tête, aux bruits et mouvements physiologiques (comme la respiration ou les battements du cœur) ou au logiciel d'imagerie (Griffanti et al., 2014). Plusieurs étapes sont effectuées pour augmenter le rapport signal sur bruit, comprenant notamment la régression du signal avec les paramètres de mouvement et l'application d'un filtre atténuant les hautes fréquences.
- **Etape II : L'analyse par fenêtre glissante (« *sliding window* »)** consiste à découper le signal en fenêtres temporelles et à calculer la matrice de connectivité de chacune de ces fenêtres en se déplaçant de fenêtre en fenêtre. Cette étape permet d'obtenir, pour chaque sujet, une matrice de connectivité pour chaque fenêtre temporelle.

- **Etape III: Le regroupement (« clustering »)** est ensuite réalisé afin d'identifier, parmi l'ensemble des matrices de connectivités obtenues, celles qui présentent des caractéristiques similaires et de les regrouper en plusieurs clusters. Ces clusters sont appelés « états » de connectivité. Ce terme a été déterminé par analogie avec le terme « micro-état » qui correspond aux patterns quasiment stables et transitoires de quelques millisecondes identifiés en électroencéphalographie, considérés comme étant les composants les plus élémentaires des processus cérébraux (également surnommés « atomes de la pensée »). Le nombre optimal de clusters peut être déterminé par plusieurs méthodes, telles que la méthode Elbow.



**Figure 15 – Principales étapes de l'analyse de la connectivité fonctionnelle dynamique.** Les étapes comprennent 1) Une analyse en composante indépendante pour définir les réseaux cérébraux fonctionnels 2) Une analyse par fenêtre glissante pour calculer la matrice de

*connectivité à chaque période de temps et 3) Un regroupement des matrices en plusieurs « états » de connectivité. D'après Allen et al. 2014 et Calhoun et al. 2014.*

### 2.3.3. Paramètres étudiés

Différents paramètres de connectivité dynamique peuvent ensuite être étudiés, dont les plus fréquemment utilisés sont :

- **Le temps moyen passé dans chaque état de connectivité** : correspondant au temps passé dans chaque état en moyenne avant de changer d'état)
- **La fraction totale de temps passé dans chaque état de connectivité** (correspondant à la fraction de temps cumulée passée dans chaque état au cours de la durée d'acquisition)
- **Le nombre de transitions entre chaque état** (correspondant au nombre de fois où le sujet passe d'un état à l'autre)

### 2.3.4. Limites

L'analyse de la connectivité dynamique comporte plusieurs limites.

Premièrement, cette technique d'analyse est très sensible aux artefacts. En effet, les sources d'artefacts ont la particularité de fluctuer au cours du temps et peuvent ainsi être confondues avec les fluctuations de la connectivité des réseaux. Cet effet est renforcé par le fait que l'analyse du signal est effectuée à partir d'un nombre relativement faible de points d'acquisition au cours du temps (en général, toutes les 1 à 4 secondes). Les sources d'artefacts, comme pour la connectivité fonctionnelle statique, comprennent notamment les mouvements physiologiques, tels que les mouvements respiratoires et les battements cardiaques, ainsi que les mouvements de la tête (Birn, Smith, Jones, & Bandettini, 2008; Chang, Cunningham, & Glover, 2009; Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012).

Ces artéfacts peuvent être pris en compte au moment du pré-traitement des données, par l'application d'un filtre temporel et spatial et par la régression des paramètres de mouvements (Elena A. Allen et al., 2014-3).

Une deuxième limite concerne le choix de la taille de la fenêtre temporelle. En effet, la fenêtre temporelle doit être suffisamment grande pour permettre une estimation fiable de la connectivité fonctionnelle (c'est-à-dire pour obtenir une bonne résolution spatiale) et suffisamment petite pour détecter les changements de configuration au cours du temps (c'est-à-dire pour obtenir une bonne résolution temporelle) (Hutchison et al., 2013). Cette balance entre résolution temporelle et spatiale est arbitraire. Il est montré qu'une fenêtre temporelle comprise entre 30 à 60 secondes permet d'obtenir un bon compromis entre résolution spatiale et temporelle (Jones, Vemuri, Murphy, Gunter, Senjem, Machulda, Przybelski, Gregg, Kantarci, Knopman, & Others, 2012; Shirer, Ryali, Rykhlevskaia, Menon, & Greicius, 2012)..

Une troisième limite est représentée par la variabilité de l'amplitude du signal BOLD au cours du temps. L'amplitude du signal BOLD peut en effet diminuer dans certaines situations (par exemple, lorsque le sujet somnole). Ceci a pour conséquence une diminution du rapport signal sur bruit, et altère la capacité à estimer correctement les corrélations entre les variations de signal des différentes régions (Hutchison et al., 2013). Ainsi, la connexion entre deux régions peut être faussement perçue comme nulle, lorsqu'il existe bien une corrélation entre ces régions mais que l'amplitude du signal est trop faible pour pouvoir la mettre en évidence.



### 2.3.5. Atteinte de la connectivité fonctionnelle dynamique

La connectivité dynamique est altérée à la fois au cours du vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer.

#### 2.3.5.1. Au cours du vieillissement

Les études montrent que les états dans lesquels le temps passé diminue avec l'âge sont caractérisés par une connectivité fortement positive entre le DMN et les régions temporales internes et orbito-frontales (Viviano, Raz, Yuan, & Damoiseaux, 2017), et au sein des réseaux du contrôle exécutif et sensori-moteurs (Tian, Li, Wang, & Yu, 2018). A l'inverse, les états dans lesquels le temps passé augmente avec l'âge sont caractérisés par une faible connectivité entre le DMN et les régions temporales internes (Viviano et al., 2017).

Il existe également une diminution de l'amplitude et de la variabilité du signal BOLD à la fois globale (Tian et al., 2018) et plus spécifiquement entre le réseau du contrôle exécutif et les autres réseaux (Y. Chen et al., 2017).

Cependant, plusieurs études montrent des résultats contradictoires, puisqu'une augmentation (Tian et al., 2018), comme une diminution (Viviano et al., 2017) du temps passé dans un état avec une faible connectivité globale ont été observées avec l'âge.

#### 2.3.5.2. Dans la maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer, des modifications de la connectivité fonctionnelle dynamique ont été décrites à tous les stades de la maladie.

- Au stade de trouble neurocognitif majeur, il existe une augmentation du temps passé dans les états caractérisés par une faible connectivité globale, (Du et al., 2020) et par une connectivité fortement positive au sein du DMN antérieur (Jones, Vemuri,

Murphy, Gunter, Senjem, Machulda, Przybelski, Gregg, Kantarci, Knopman, Boeve, et al., 2012; Schumacher et al., 2019b).

A l'inverse, il existe une diminution du temps passé dans les états caractérisés par une connectivité fortement positive au sein du DMN postérieur (Jones, Vemuri, Murphy, Gunter, Senjem, Machulda, Przybelski, Gregg, Kantarci, Knopman, Boeve, et al., 2012; Schumacher et al., 2019b), fortement positive entre l'hippocampe et le réseau du contrôle exécutif (Sendi et al., 2021), et fortement négative entre les réseaux cognitifs (DMN et/ou réseau du contrôle exécutif) et l'ensemble des autres réseaux (Du et al., 2020; Schumacher et al., 2019a).

L'étude de la variabilité du signal au cours du temps montre une augmentation de la variabilité du signal dans l'hippocampe (L. Zhang et al., 2020) et une diminution de la variabilité du signal des réseaux du DMN, du contrôle exécutif, visuel et sensori-moteur (Córdova-Palomera et al., 2017; Gu et al., 2020).

Enfin, il existe une augmentation du nombre de transitions entre les différents états de connectivité chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, qui pourrait refléter un mécanisme de compensation (Gu et al., 2020).

- Au stade de trouble neurocognitif léger, il existe une diminution du temps passé dans un état caractérisé par une connectivité fortement positive au sein du DMN et fortement négative entre le DMN et les autres réseaux (L. Liang et al., 2020). De plus, la variabilité du signal du réseau de la salience est diminuée, tandis que celle du DMN postérieur est augmentée par rapport à celle des sujets sains mais également par rapport aux patients avec une maladie d'Alzheimer (L. Zhang et al., 2020).

- Au stade de SCD, il existe une augmentation du temps passé dans un état caractérisé par une faible connectivité globale (Q. Chen, Lu, Zhang, Sun, & Chen, 2021). A l'inverse, il existe une diminution du temps passé dans un état caractérisé par une connectivité fortement positive au sein du DMN et fortement négative entre le DMN et les autres réseaux (L. Liang et al., 2020), et fortement négative entre les réseaux cognitifs (DMN et réseau du contrôle exécutif) et les réseaux sensoriels (Q. Chen et al., 2021). Par ailleurs, à l'inverse des patients au stade de maladie d'Alzheimer, le nombre de transitions entre états diminue chez les patients ayant un SCD (Q. Chen et al., 2021).

De plus, plusieurs études montrent qu'il est en effet possible de différencier les sujets atteints de maladie d'Alzheimer ou ayant un SCD des sujets âgés sains, à l'aide d'algorithmes de classification basés sur les paramètres de connectivité dynamique, et ce de manière plus performante qu'avec les paramètres de connectivité statique (De et al., 2018; Dong et al., 2020).

### **2.3.5.3. Association avec les performances cognitives**

Plusieurs études montrent une association entre les paramètres de connectivité dynamique et les performances cognitives. Chez les sujets âgés sains, une augmentation de la variabilité du signal du lobe temporal interne est associée à de meilleures performances aux tests évaluant les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information, mais à de moins bonnes performances mnésiques (Good, Villafuerte, Ryan, Grady, & Barense, 2020). Chez les patients (tous stades confondus), le temps passé dans un état avec une connectivité positive au sein du DMN mais négative entre les réseaux cognitifs (DMN, contrôle exécutif) et les autres réseaux, est positivement associé aux performances cognitives (Q. Chen et al., 2021; L. Liang et al., 2020). De plus, une réduction du nombre de transitions entre états est

associée à de moins bonnes performances cognitives chez les sujets âgés sains et au stade de SCD (Cabral et al., 2017; Q. Chen et al., 2021). Cependant, il faut noter que certaines études ne montrent pas de lien entre la connectivité dynamique et les performances cognitives (Schumacher et al., 2019a).

#### **2.3.5.4. Synthèse des données de la littérature**

Les différences dans le choix des réseaux étudiés, des paramètres utilisés dans les analyses et l'absence de consensus sur les propriétés de chaque état de connectivité rendent pour l'instant difficile à la fois la comparabilité des résultats entre les études et leur interprétation.

De manière générale, l'ensemble des études fait émerger deux principales atteintes de la connectivité dynamique dans la maladie d'Alzheimer, qui apparaissent dès le stade de plainte cognitive subjective :

- Une augmentation du temps passé dans les états caractérisés par une faible connectivité globale entre les réseaux et au sein des réseaux
- Une diminution du temps passé dans les états caractérisés par :
  - De fortes corrélations (i.e, connectivité positive) entre les réseaux « cognitifs » (DMN, contrôle exécutif)
  - De fortes anti-corrélations (i.e., connectivité négative) entre les réseaux « cognitifs » (DMN, contrôle exécutif) et les « réseaux sensoriels »

De plus, le temps passé dans les états ayant de fortes corrélations et anti-corrélations semble associé aux performances cognitives.

Ces résultats sont cependant à interpréter avec précautions car non retrouvés de manière constante dans toutes les études (Gu et al., 2020).

Les atteintes de la connectivité dynamique au cours du vieillissement et aux différents stades de la maladie d'Alzheimer sont décrites dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7 – Principaux résultats concernant l'atteinte de la connectivité dynamique au cours du vieillissement et aux différents stades de la maladie d'Alzheimer**

Référence	Population	Méthode	Atteinte de la connectivité fonctionnelle dynamique
(Q. Chen et al., 2021)	33 SAS 32 SCD	Temps passé dans les états de connectivité Nombre de transitions entre états	<u>SCD (versus SAS)</u> ↗ Etat = Connexions faibles intra et inter-réseaux ↘ Etat = Connexions fortement négatives DMN/exécutif et auditif, visuel, sensori-moteur ; fortement positives intra et inter-auditif, visuel, sensori-moteur (état positivement corrélé aux performances mnésiques) ↘ Nombre de transitions entre états Nombre de transitions positivement corrélé aux performances mnésiques
(L. Liang et al., 2020)	62 SCD 75 MCI 70 SAS	Temps passé dans les états de connectivité	<u>SCD (versus SAS) ; MCI (versus SAS) et MCI (versus SCD) :</u> ↘ Connexions fortement positives intra-DMN ; fortement négatives entre le DMN et les autres réseaux (état positivement corrélé au MMSE)
(Dong et al., 2020)	63 SCD 67 SAS	Flexibilité temporelle <sup>1</sup> Diversité spatio-temporelle <sup>2</sup>	<u>Classification SCD et SAS :</u> Classification meilleure avec les paramètres de connectivité dynamique versus statique (Flexibilité temporelle : AUC =87% ; Diversité spatio-temporelle : AUC=74%)
(Gu et al., 2020)	26 MA 26 SAS	Temps passé dans les états de connectivité Variabilité du signal BOLD	<u>MA (versus SAS)</u> ↘ Etat = Connectivité faible intra et inter réseaux ↗ Etat = Connectivité fortement positive intra réseaux ; fortement négative entre visuel et autres réseaux ; fortement positive entre les autres réseaux ↘ Variabilité (réseaux sensori-moteur, contrôle exécutif, DMN, visuel) Variabilité positivement corrélée aux performances cognitives ↗ Nombre de transitions entre états
(De et al., 2018)	77 MA 173 SAS	Ecart-type des matrices de chaque état	<u>Classification maladie d'Alzheimer et SAS :</u> Bonne (AUC = 84%)
(Córdova-Palomera et al., 2017)	80 MA 44 MCI 26 SCD	Métastabilité <sup>3</sup>	<u>SCD versus MCI et MA versus MCI</u> ↘ métastabilité globale et dans régions frontales, temporales et du DMN
(Schumacher et al., 2019a)	29 MA 31 SAS	Temps passé dans les états de connectivité	<u>MA versus SAS</u> ↘ Etat = Connectivité fortement positive intra et entre visuel et moteur et intra-DMN ; fortement négatives entre DMN et visuel/moteur/contrôle exécutif ↘ transitions vers cet état Pas d'association avec les symptômes cliniques

(Jones et al., 2021)	28 MA 892 SAS	Temps passé dans les états de connectivité	<u>MA versus SAS</u> ↘ Etat = Forte connectivité intra-DMN postérieur ↗ Etat = Forte connectivité intra -DMN antérieur
(Sendi et al., 2021)	357 MA 1028 SAS	Temps passé dans les états de connectivité	<u>MA (versus SAS)</u> ↘ Etat = Forte connectivité positive entre l'hippocampe et le réseau du contrôle exécutif ; Faible connectivité intra réseau du contrôle exécutif
(L. Zhang et al., 2020)	96 MA 98 MCI 48 SAS	Variabilité <sup>4</sup> du signal BOLD	<u>MCI (versus SAS et versus MA)</u> ↗ Variabilité du DMN postérieur et ↘ variabilité de la salience (paramètres associés à ↗ cognition globale et ↗ volume de l'hippocampe chez les patients) <u>MA (versus MCI)</u> ↗ Variabilité du signal de l'hippocampe
(Good et al., 2020)	20 MCI 20 SAS	Variabilité du signal BOLD	<u>SAS et MCI</u> Association entre ↗ variabilité lobe temporal interne et ↘ volume de l'hippocampe <u>SAS</u> Association entre ↗ variabilité du signal du lobe temporal interne et ↗ fonctions exécutives/vitesse de traitement et ↘ mémoire
(Tian et al., 2018)	61 sujets sains de 30 à 85 ans	Temps passé dans les états de connectivité Variabilité du signal BOLD	<u>Association entre ↗ âge et :</u> ↗ Etat = Connexions faibles intra et inter réseaux ↘ Etat = Connexions fortement positives intra-contrôle cognitif et sensori-moteur ↘ amplitude et variabilité du signal
(Cabral et al., 2017)	98 SAS	Nombre de transitions entre états	Association entre ↘ nombre de transitions et ↘ performances cognitives
(Y. Chen et al., 2017)	36 sujets jeunes 32 SAS	Variabilité du signal BOLD	<u>SAS (versus sujets jeunes)</u> ↘ Variabilité entre réseau du contrôle exécutif et autres réseaux, occipital-DMN et occipital-cingulo/operculaire
(Viviano et al., 2017)	168 sujets sains de 18 à 83 ans	Temps passé dans les états de connectivité	<u>Association entre ↗ âge et :</u> ↘ Etat = Connexions faibles intra et inter réseaux ↘ Etat = connectivité fortement positive entre DMN-lobe temporal interne, DMN-orbito-frontal, temporal interne-orbito-frontal ↗ Etat = Connectivité faiblement positive entre DMN-lobe temporal interne
(Hahn et al., 2019)	133 SAS β-amyloïde négatifs	Temps passé dans les états de connectivité	<u>Association entre ↗ charge amyloïde et</u> ↗ Etat = Connexions fortement positives entre DMN-visuel-cérébelleux
(Du et al., 2020)	104 MA 470 MCI 254 SAS	Temps passé dans les états de connectivité	<u>MA (versus SAS)</u> ↗ Etats = Connexions faibles intra et inter réseaux ↘ Etats 1 = Connexions fortement négatives entre visuel/sensori-moteur-autres réseaux MCI (versus SAS ou MA) Non significatif

AUC : aire sous la courbe ; MA = maladie d'Alzheimer ; MCI = *mild cognitive impairment* ; SCD = *subjective cognitive decline* ; SAS = sujets âgés sains ; MMSE = *mini-mental state examination*

<sup>1</sup>Flexibilité temporelle : tendance d'une région à interagir avec les régions éloignées

<sup>2</sup>Diversité spatio-temporelle : diversité des interactions entre régions

<sup>3</sup>Métastabilité : coefficient de variation des différences de phase des oscillations du signal au cours du temps (=mesure de la transition entre synchronisation/désynchronisation entre régions au cours du temps)

<sup>4</sup>Variabilité = Variabilité du signal BOLD

## 2.4. MEDITATION

La méditation rencontre un intérêt croissant dans le cadre des interventions non-pharmacologiques. En effet, certains éléments scientifiques, à ce jour encore limités, tendent à montrer que cette pratique pourrait être bénéfique sur le plan cognitif chez les sujets à risques ou atteints d'une maladie d'Alzheimer. Ce chapitre abordera spécifiquement la méditation utilisée dans le cadre des programmes thérapeutiques laïques.

### 2.4.1. Définition et origine

Il existe plusieurs familles de méditation, dont les deux principales sont la méditation « pleine conscience » et la méditation « de compassion et bienveillance ».

#### Méditation pleine conscience

La méditation de pleine conscience, de l'anglais « mindfulness », correspond à un ensemble d'exercices de régulation attentionnelle et émotionnelle centrés sur le moment présent (Lutz, Jha, Dunne, & Saron, 2015; Lutz, Slagter, Dunne, & Davidson, 2008). La pratique laïque de la méditation dans un objectif de soin a été développée aux Etats-Unis dans les années 70 par le Dr. Jon Kabat-Zinn, sous la forme du programme « Mindfulness-Based Stress Reduction » (Kabat-Zinn, 2003). L'objectif de ce programme était à l'origine la prévention et la réduction du stress et de la dépression. Plusieurs interventions basées sur la méditation de pleine conscience ont été développées par la suite. Ces interventions sont pour la plupart composées de sessions hebdomadaires de méditation en présence d'un instructeur, associées à une pratique quotidienne en autonomie. Elles sont souvent accompagnées de sessions de pratique plus intense de la méditation pendant un ou plusieurs jours de suite (appelées « retraites ») (Lutz et al., 2008). La durée des interventions varie entre plusieurs

semaines et plusieurs mois ou années. La durée de l'intervention de méditation de pleine conscience est souvent de huit semaines lorsqu'elle est réalisée dans le cadre d'une étude scientifique, bien que des interventions plus longues telles que l'étude Age-Well aient été développées récemment (Poisnel et al., 2018).

## Méditation de compassion et bienveillance

La méditation de compassion et bienveillance sous forme d'un programme thérapeutique a été développée par Paul Gilbert (Gilbert, 2009). Elle a pour but d'améliorer la relation du sujet avec lui-même et avec le monde. Elle est basée sur l'appréhension plus positive des émotions négatives telles que la honte, l'autocritique ou la colère, et sur le développement de la gratitude et de l'appréciation des expériences positives telles que l'amour bienveillant ou la compassion.

### 2.4.2. Les différents exercices de méditation

Il existe plusieurs exercices de méditation, ayant des objectifs spécifiques. Ces exercices peuvent être combinés au sein d'une même session de méditation.

#### Exercices de méditation pleine conscience

Les deux principaux exercices de méditation pleine conscience de type « attention focalisée » de type « attention ouverte ». (Fujino, Ueda, Mizuhara, Saiki, & Nomura, 2018; Lutz et al., 2008).

- Les exercices d'attention focalisée ont pour objectifs d'améliorer la régulation attentionnelle. Les exercices effectués visent à augmenter les capacités du sujet à diriger son attention vers un objet spécifique (par exemple, vers sa respiration, ses



sensations corporelles, ou bien vers les sons, les odeurs), à détecter les distractions et le vagabondage mental (par exemple, en tentant d'identifier le contenu de ses pensées) et à désengager son attention des éléments de distractions pour la ramener vers l'objet d'attention.

- Les exercices d'attention ouverte ont pour objectifs d'améliorer la métacognition. Les exercices effectués ont pour but d'augmenter les capacités à observer et à identifier ses états cognitifs et émotionnels et à prendre conscience de ses pensées automatiques en lien avec les différentes expériences perceptuelles, sans réaction ni jugement. Par exemple, les sujets doivent essayer de reposer leur esprit tout en gardant le champ de leur conscience ouvert et réceptif aux expériences qui peuvent se produire naturellement dans le moment présent. Ils peuvent essayer de remarquer ou d'étiqueter les sensations, les émotions et les pensées au fur et à mesure qu'elles surviennent. Ils peuvent également essayer d'interpréter les sensations, émotions et pensées comme des processus mentaux plutôt que comme des représentations exactes de la réalité (par exemple, « ce n'est qu'une pensée, il n'y a pas besoin d'agir en conséquence ou de s'y sentir émotionnellement attaché »).

## Exercices de méditation de compassion et bienveillance

Les exercices de la méditation de compassion et bienveillance ont pour objectifs de développer une attitude de bienveillance, d'acceptation et de gratitude envers soi-même et envers les autres et de déconstruire les représentations inadaptées de soi-même ou des autres. Par exemple, le sujet peut être amené à visualiser mentalement l'amour qu'il a pour lui-même ou pour un être cher, et à appliquer cette visualisation à d'autres personnes. Le sujet peut également s'exercer à appliquer des phrases bienveillantes et de gratitude aux

différentes parties de son corps ou à différents aspects de son existence (tels que ses qualités, ses réussites) (Gilbert, 2010).

### **2.4.3. Méditation et connectivité fonctionnelle « statique »**

Il existe différentes méthodes permettant d'étudier les effets de la méditation sur la connectivité fonctionnelle.

#### **2.4.3.1. Connectivité fonctionnelle au cours de la méditation**

Une première méthode consiste à étudier les modifications de connectivité fonctionnelle au cours de la méditation en IRM fonctionnelle. La méditation est le plus souvent réalisée par des sujets « experts » en méditation, ayant pratiqué la méditation pendant de nombreuses heures au cours de leur vie (souvent plus de 1000 heures, parfois plus de 10 000 heures), en raison de leur capacité à entrer rapidement dans un état de méditation. La connectivité au cours de la tâche de méditation est alors comparée à la connectivité fonctionnelle au repos, soit chez les experts eux-mêmes, soit dans un groupe contrôle sans expérience préalable de méditation (appelés sujets « novices »).

Ces études montrent que la méditation est associée à :

- Des augmentations de la connectivité au sein de régions appartenant aux réseaux du contrôle exécutif (cortex fronto-pariétal), de la salience (insula, cortex cingulaire antérieur) et attentionnel dorsal (*frontal eye field*, sillon intra-pariétal), du striatum, au sein des aires visuelles (Brefczynski-Lewis, Lutz, Schaefer, Levinson, & Davidson, 2007; Froeliger et al., 2012; Hölzel et al., 2007; Kemmer, Guo, Wang, & Pagnoni, 2015) et entre les régions du réseau attentionnel et les cortex préfrontal et pariétal latéral (Froeliger et al., 2012).

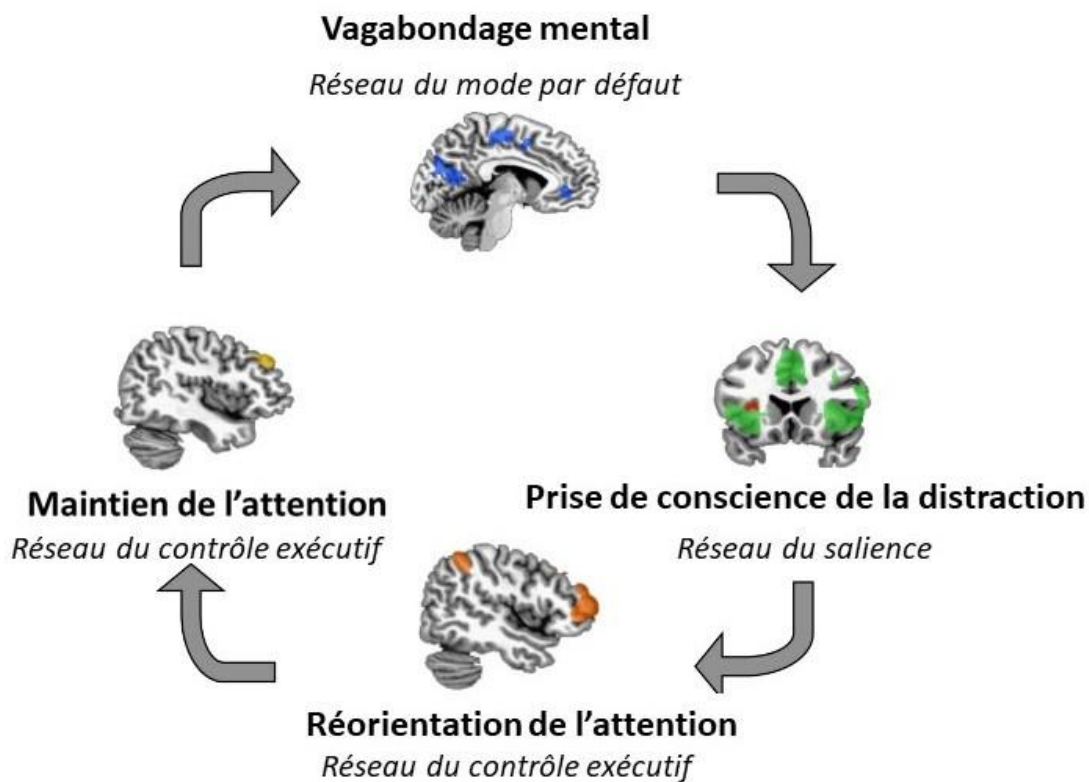
- Des diminutions de la connectivité au sein du DMN (Brewer et al., 2011; Kemmer et al., 2015) et entre le DMN et le réseau du contrôle exécutif (Kemmer et al., 2015). La désactivation du DMN a été interprétée comme une diminution des processus cognitifs de référence à soi et du vagabondage mentale au cours de la méditation (Brewer et al., 2011).

Si ces études montrent l'implication de certains réseaux (attentionnel, exécutif, DMN, salience) au cours de la méditation, elles ne permettent pas de déterminer quels réseaux sont impliqués dans les différentes phases de l'état de méditation.

A l'aide d'un paradigme original, Hasenkamp *et al.* ont étudié la méditation de type attention focalisée en IRM fonctionnelle pendant une durée de 20 minutes chez des sujets experts en méditation. Pendant l'acquisition, les sujets devaient garder leur attention focalisée sur leur respiration, et appuyer sur un bouton au moment où ils prenaient conscience d'un vagabondage de leurs pensées. A ce moment, ils devaient alors essayer de ramener leur attention sur leur respiration, et ainsi de suite plusieurs fois pendant toute la durée de l'acquisition (Hasenkamp, Wilson-Mendenhall, Duncan, & Barsalou, 2017). Cette étude a permis de mettre en évidence l'activation de réseaux spécifiques au cours de différentes étapes de la méditation (**Figure 16**) :

- La phase de vagabondage mental était associée à une activation du DMN (cortex cingulaire postérieur, cortex préfrontal médial, cortex temporo-pariétal postérieur et gyrus parahippocampique).
- La prise de conscience du vagabondage de la pensée était associée à une activation du réseau de la salience (insula antérieur et cortex cingulaire antérieur).

- Enfin, la réorientation de l'attention vers la respiration et le maintien d'une attention focalisée sur la respiration étaient associés à une activation du réseau du contrôle exécutif (cortex préfrontal dorso-latéral et cortex pariétal latéral) (Hasenkamp et al., 2017).



*Figure 16 – Modèle de la méditation de type attention focalisée, d'après Hasenkamp et al.*

### 2.4.3.2. Connectivité fonctionnelle au repos chez des experts en méditation

Une deuxième méthode consiste à comparer, de manière transversale, la connectivité fonctionnelle au repos entre des sujets "experts" en méditation qui ont une grande expérience de méditation et des sujets "novices", qui n'ont jamais pratiqué de méditation. Ces études permettent d'étudier l'effet à long terme de la méditation sur la connectivité.

Chez les experts, les études montrent :

- Des augmentations de la connectivité entre le DMN d'une part et les réseaux du contrôle exécutif et attentionnel dorsal d'autre part (Brewer et al., 2011; Froeliger et al., 2012) ainsi qu'entre les réseaux du contrôle exécutif et de la salience (Froeliger et al., 2012; Hasenkamp & Barsalou, 2012).
- Une diminution de la connectivité entre le réseau attentionnel dorsal et le réseau de la salience (Froeliger et al., 2012).
- Des diminutions et des augmentations de la connectivité au sein du DMN (Hasenkamp & Barsalou, 2012; Jang et al., 2011; Taylor et al., 2013-1) et entre le DMN et le réseau de la salience (Brewer et al., 2011; Hasenkamp & Barsalou, 2012).

### 2.4.3.3. Interventions de méditation

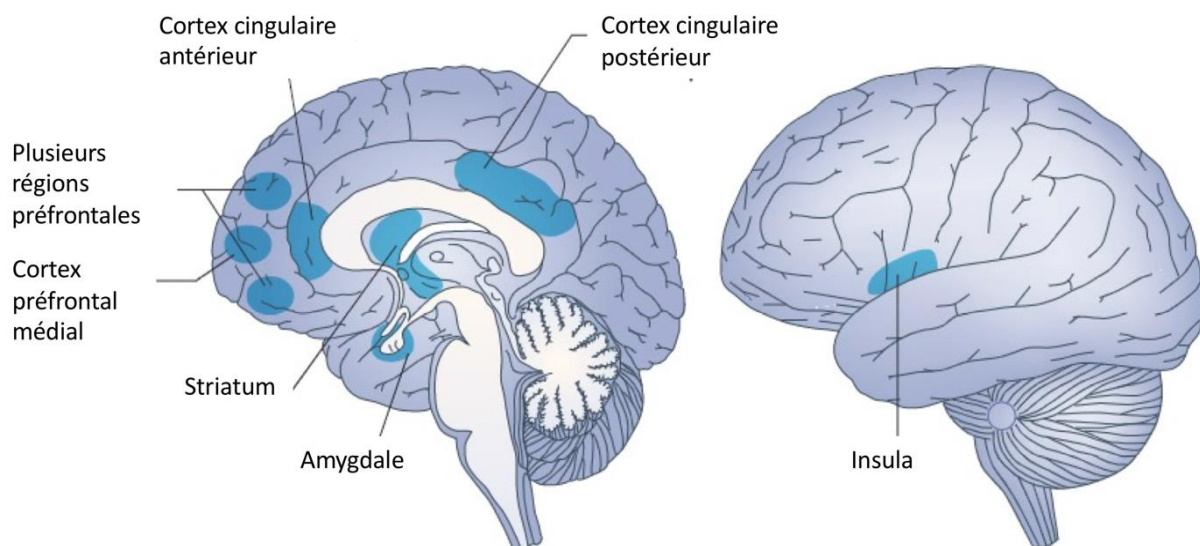
Enfin, il est possible d'étudier l'effet d'une intervention de méditation de manière longitudinale, chez des sujets novices. Ces études montrent :

- Des augmentations de la connectivité fonctionnelle après l'intervention de méditation, entre le DMN et le réseau attentionnel dorsal (Z. Zhang et al., 2021), au sein du réseau du contrôle exécutif (M. Allen et al., 2012), entre ce dernier et le réseau de la salience (Farb et al., 2007) et au sein des réseaux sensoriels (visuels et auditifs) (Kilpatrick et al., 2011).
- Des diminutions de la connectivité fonctionnelle entre les régions impliquées dans la régulation émotionnelle (amygdale et cortex cingulaire antérieur) (Taren et al., 2015), et entre les régions du DMN et du réseau de la salience (insula) (Farb, Segal, & Anderson, 2013-1; Farb et al., 2007).

- Des diminutions et des augmentations de la connectivité entre le DMN et le réseau de la salience (Farb et al., 2007; Kilpatrick et al., 2011) et au sein de chacun de ces réseaux (Cotier, Zhang, & Lee, 2017; Farb et al., 2013-1; Wells et al., 2013).

#### 2.4.3.4. Synthèse des principaux résultats

L'ensemble de ces études, montrent que les effets de la méditation diffèrent selon que l'on considère l'expérience à long terme (chez les experts) ou l'effet d'une intervention de méditation (voir également pour revues (Mooneyham, Mrazek, Mrazek, & Schooler, 2016; Tang, Hölzel, & Posner, 4/2015). Plusieurs résultats apparaissent contradictoires, montrant soit des diminutions, soit des augmentations de connectivité. Néanmoins, les études montrent que les modifications de connectivité concernent principalement des régions représentées sur la **Figure 17** ci-dessous. Les principaux résultats des études sur les modifications de la connectivité fonctionnelle associées à la méditation sont récapitulées dans le **Tableau 8**.



**Figure 17 – Principales régions impliquées dans la méditation (Tang et al., Nat Review Neurosciences, 2015).**

**Tableau 8 – Etudes sur les modifications de la connectivité fonctionnelle associées à la méditation**

Référence	Population	Méthode	Résultats
<b>Experts en méditation comparés aux experts au repos</b>			
(Brefczynski-Lewis et al., 2007)	12 experts 12 novices	Cerveau entier	↗ ECN (fronto-pariétal), ↗ SN (insula), ↗ occipital, ↗ NGC
<b>Experts en méditation comparés aux novices en méditation</b>			
Brefczynski-Lewis et al., 2007)	12 experts 12 novices		↗ ECN (fronto-pariétal), ↗ DMN (PH), ↗ occipital, ↗ temporal ↘ SN (insula, CCA)
(Hölzel et al., 2007)	15 experts 15 novices	Régions d'intérêt : CCP, précunéus, ACC, CPDdm	↗ SN (ACC), CPFdm (DMN)
<b>Experts en méditation comparés aux novices au repos</b>			
(Froeliger et al., 2012)	7 experts 7 novices	Régions d'intérêt : régions du DMN, ECN, SN et DAN	↗ DAN (FEF) - DMN (pariétal lat, thalamus) ↗ DAN (FEF, SIP) - SN (CPF) ↘ DAN (temporal) - SN (insula, CPF)
(Brewer et al., 2011)	12 experts 13 novices	Régions d'intérêt : régions du DMN (CCP, CPFm)	↘ intra-DMN (CPP, mPFC, HCP), temporal
(Kemmer et al., 2015)	12 experts 12 novices	Analyse en composantes indépendantes : 9 réseaux	Connexions positives ↗ intra-ECN, ↗ ECN-VIS, ↗ intra-VIS, ↗ VIS-AUD ↘ intra-DMN, ↘ DMN-ECN, ↘ AUD-SM, ↘ ECN-AUD, ↘ VIS-SM Connexions négatives ↗ DMN-VIS
<b>Experts au repos comparés aux novices au repos</b>			
(Froeliger et al., 2012)	7 experts 7 novices	Régions d'intérêt : régions du DMN, ECN, SN et DAN	↗ intra-DAN (SIP, temporal) ↗ DAN (SIP) - DMN (CPFm) ↗ ECN (CPF) – SN ↘ DAN (SIP) – SN (insula, CPF)
(Brewer et al., 2011)	12 experts 13 novices	Régions d'intérêt : régions du DMN (CCP, CPFm)	↗ DMN-SN (CPP-CCA; CPFm-insula) ↗ DMN-ECN (CPP-CPFm)
(Hasenkamp & Barsalou, 2012)	9 experts avec pratique élevée 5 experts avec pratique faible	Régions d'intérêt : cortex cingulaire postérieur, cortex préfrontal médial, cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal dorso-latéral	↗ intra-DMN (CPP-CPFm ; CPFm – LPI) et ↘ intra-DMN (CPFm, CCP) ↗ DMN-SN (CPFm - CCA ; LPI - CCA, insula) et ↘ DMN-SN (CCP/CPFm - CCA) ↗ DMN-ECN (CPFm – CPFdl) ↗ ECN-SN (CPFdl - CCA, insula)
(Jang et al., 2011)	35 experts 33 novices	Région d'intérêt : cortex cingulaire postérieur, cortex préfrontal médial	↗ intra-DMN (CCP, CPFm)
(Taylor et al., 2013-1)	13 experts 11 novices	Région d'intérêt : 9 régions du DMN	↗ intra-DMN (LPI – CCP/précunéus/CPFm) ↘ intra-DMN (CPFm – LPI/PH, PCC ; LPI – PCC/précunéus/PH), ↘ DMN-temporal
<b>Intervention de méditation</b>			
(Taren et al., 2015)	Méditation (N=18) Contrôles (N=17)	Durée : 3 jours Connectivité fonctionnelle au repos Régions d'intérêt : CCA	↘ amygdale – SN (CCA)

(Z. Zhang et al., 2021)	10 sujets sains (pas de groupe contrôle)	Durée : 8 semaines	↗ DMN (CPP) - DAN ↗ DMN – temporal, pariétal (LPS, LPI) ↗ DAN - LPI, LPS
(Shao, Keuper, Geng, & Lee, 2016)	Méditation (N=23) Contrôles (N=22)	Durée : 8 semaines	↗ DMN - TC
(Wells et al., 2013)	Méditation (N=7) Contrôles (N=7)	Durée : 8 semaines Connectivité fonctionnelle au repos Régions d'intérêt : cortex cingulaire postérieur	↗ Intra-DMN (CCP-CPFm ; CCP- HCP)
(Farb et al., 2013-1)	Méditation (N=20) Contrôles (N=16)	Durée : 8 semaines Connectivité fonctionnelle au cours d'une tâche de méditation Régions d'intérêt : insula postérieure et cortex préfrontal dorso-médial	↗ Intra-SN (insula post-insula ant) ↘ DMN – SN (CPFdm – insula) ↘ intra-DMN (CFPm-PH)
(Kilpatrick et al., 2011)	32 sujets sains (pas de groupe contrôle)	Durée : 8 semaines Analyse en composantes indépendantes	Connexions positives ↗ DMN - SN ↗ VIS, ↗ AUD Connexions négatives ↗ VIS-AUD ↗ SN (CCA)-VIS
(Farb et al., 2007)	Méditation (N=20) Contrôles (N=16)	Durée : 8 semaines Région d'intérêt : insula	↗ SN-ECN ↘ SN-DMN
(M. Allen et al., 2012)	Méditation (N=30) Contrôle actif (N=31)	Durée : 6 semaines Analyse au cours d'une tâche de fonction exécutive (Stroop)	↗ ECN (CPFdl)
(Cotier et al., 2017)	Méditation (N=23) Contrôle actif (N=22)	Durée : 8 semaines Réseaux d'intérêt : DMN, SN, ECN, SM, VIS	↘ intra-DMN, ↘ intra SN, ↘ intra SM ↘ DMN-SN/ECN/SM/VIS

AUD = auditif ; CCA = cortex cingulaire antérieur ; CCP = cortex cingulaire postérieur ; CPFdl = cortex préfrontal dorsolatéral) ; CPFdm = cortex préfrontal dorsomédian ; CPFm: cortex préfrontal médial ; DAN = *dorsal attention network* ; DMN = *default mode network* ; ECN = *executive control network* (réseau du contrôle exécutif) ; HCP = hippocampe ; NGC = noyaux gris centraux ; PH = parahippocampe ; SN = *salience network* (réseau de la salience) ; SM = sensori-moteur ; VIS = visuel ;

#### 2.4.4. Méditation et connectivité fonctionnelle dynamique

Une seule étude s'est intéressée aux modifications de la connectivité fonctionnelle dynamique à l'issue d'une intervention de méditation. Dans ce travail, 28 sujets jeunes ont pratiqué un programme de méditation pendant 6 semaines. A noter que les sujets avaient également un programme d'activité physique et d'éducation à la santé en parallèle des



séances de méditation, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. Les participants réalisaient une tâche de méditation de type attention focalisée avant et après l'intervention, mesurée en IRM fonctionnelle. Après l'intervention, il était observé, pendant la tâche de méditation, une augmentation du temps passé dans un état caractérisé par une connectivité fortement positive entre le réseau de la salience et celui du contrôle exécutif et une connectivité fortement négative entre ces réseaux et le DMN (Mooneyham, Mrazek, Mrazek, Mrazek, et al., 2016).

## **3. ETUDES REALISEES**

### 3.1. PROBLEMATIQUE GENERALE ET OBJECTIFS

L'atteinte de la connectivité dans la maladie d'Alzheimer semble jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie. Les études soulignent notamment une atteinte de la connectivité fonctionnelle statique, en particulier au niveau des réseaux AT et PM associés au lobe temporal interne. Plus récemment, avec l'émergence de nouvelles techniques d'analyse, des atteintes de la connectivité fonctionnelle dynamique ont également été mises en évidence. En parallèle, le rôle des facteurs de risque et protecteurs de maladie d'Alzheimer est de plus en plus étudié, et pourrait être associé à des modifications de la connectivité fonctionnelle. Enfin, le déplacement du champ de la recherche vers le domaine de la prévention a permis de faire émerger un intérêt particulier pour les interventions non-pharmacologiques, telles que la méditation, dont l'impact sur la connectivité cérébrale n'est pas actuellement déterminé.

Ainsi, cette thèse a les objectifs suivants :

- Caractériser les atteintes de la connectivité des réseaux AT et PM à l'aide d'une segmentation automatique du lobe temporal interne chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et leurs liens avec les déficits cognitifs, de manière transversale et longitudinale.
- Déterminer si les configurations de connectivité dynamique sont associées aux facteurs de risque ou au contraire protecteurs de la maladie d'Alzheimer chez des sujets âgés sains.
- Identifier les configurations de connectivité dynamique associées à la méditation et déterminer si une intervention de méditation permet de modifier la connectivité dynamique.

## 3.2. ETUDE I : LONGITUDINAL CHANGES IN HIPPOCAMPAL NETWORK CONNECTIVITY IN ALZHEIMER'S DISEASE

Cette étude a été acceptée dans la revue *Annals of Neurology* et a été présentée à l'*Alzheimer's Association International Conference 2020*.

### Contexte

L'étude des connexions des sous-régions du lobe temporal interne a mis en évidence l'existence de deux réseaux, le réseau postéro-médial (PM) et le réseau antéro-temporal (AT). Ces réseaux sont associés à des sous-régions spécifiques du lobe temporal interne et sont impliqués respectivement dans la mémoire liée au contexte spatio-temporel (réseau PM) et aux objets (réseau AT). Bien que plusieurs études montrent une altération précoce de la connectivité fonctionnelle de ces réseaux dans la maladie d'Alzheimer, aucune étude n'a caractérisé ces altérations de manière longitudinale chez les patients, ni leurs associations aux troubles cognitifs. De plus, les résultats de ces études se révèlent contradictoires, notamment en ce qui concerne la connectivité entre le lobe temporal interne et le réseau AT. Il faut également souligner que très peu d'études ont utilisé une segmentation précise des sous-régions du lobe temporal interne nécessaire à la caractérisation des réseaux AT et PM. Enfin, la majorité des précédents travaux porte sur des patients diagnostiqués selon des critères uniquement cliniques, sans l'appui des biomarqueurs, ne permettant pas d'affirmer que ceux-ci sont dans le continuum de la maladie Alzheimer.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les atteintes des réseaux AT et PM de manière transversale et longitudinale chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade de trouble neurocognitif léger ou majeur, l'association entre la connectivité de ces deux réseaux et leurs associations aux troubles cognitifs.

## Méthode

Cinquante-trois patients atteints de maladie d'Alzheimer probable au stade de trouble neurocognitif léger (N = 27) ou majeur (N = 26) avec des biomarqueurs amyloïdes- $\beta$  positifs et 68 sujets âgés cognitivement sains avec des biomarqueurs amyloïdes- $\beta$  négatifs, issus du protocole IMAP+ ont été inclus dans cette étude. Parmi les participants, 30 patients et 50 sujets contrôles ont été inclus dans l'analyse longitudinale effectuée en moyenne à 18 mois. Les participants ont réalisé un bilan neuropsychologique et une IRM anatomique et fonctionnelle au repos permettant de mesurer la connectivité des sous-régions du lobe temporal interne et de définir les réseaux AT et PM.

Premièrement, la connectivité des sous-régions du lobe temporal interne a été comparée entre les patients et les sujets contrôles, de manière transversale et longitudinale. Deuxièmement, la relation entre les changements de connectivité au sein des réseaux AT et PM a été explorée. Troisièmement, des mesures de corrélations et des modèles linéaires mixtes ont été utilisés pour objectiver l'association entre la connectivité des réseaux AT et PM et les scores cognitifs de mémoire épisodique, sémantique et des fonctions exécutives, de manière transversale et longitudinale. Quatrièmement, les résultats ont été superposés aux masques indiquant les régions dans lesquelles les pathologies tau et amyloïde sont le plus fortement présentes chez les patients.

## Résultats

Les résultats de l'analyse transversale montrent une diminution de la connectivité entre l'hippocampe antérieur et le réseau PM et une augmentation de la connectivité au sein du lobe temporal interne. Les résultats de l'analyse longitudinale montrent une diminution de la connectivité entre l'hippocampe antérieur et postérieur et le réseau PM et une

augmentation de la connectivité entre l'hippocampe antérieur et postérieur, le cortex périrhinal et les régions du réseau AT. De plus, de manière longitudinale, la diminution de connectivité entre l'hippocampe et le réseau PM est associée à une augmentation de la connectivité entre l'hippocampe et le réseau AT. Sur le plan de la cognition, les altérations de connectivité évaluées de manière longitudinale chez les patients sont associées au déclin cognitif. Plus spécifiquement, la diminution de connectivité dans le réseau PM est associée au déclin de la cognition globale et des performances en mémoire épisodique, sémantique et des fonctions exécutives, tandis que l'augmentation de connectivité dans le réseau AT est associée au déclin de la cognition globale et des performances en mémoire sémantique et des fonctions exécutives. Enfin, la diminution de connectivité dans le réseau PM concerne des régions atteintes fortement à la fois par les pathologies amyloïde- $\beta$  et tau, tandis que l'augmentation de connectivité dans le réseau AT concerne des régions fortement atteintes par la pathologie tau spécifiquement.

## Conclusion

Cette étude confirme de manière longitudinale que la déconnexion fonctionnelle de l'hippocampe des régions du réseau PM est associée au déclin cognitif, en particulier des fonctions mnésiques mais également des fonctions exécutives et cognitives globales. De plus, elle montre pour la première fois l'altération des réseaux AT et PM de manière longitudinale et révèle une augmentation de la connectivité entre le lobe temporal interne et le réseau AT, ainsi que son association aux troubles de la mémoire sémantique, des fonctions exécutives et de la cognition globale. Enfin, cette étude montre un lien entre les altérations de connectivité dans les réseaux PM et AT ce qui suggère un mécanisme commun. La correspondance de ces altérations avec la topographie des lésions amyloïde et

tau est intéressante à constater car elle suggère le rôle de ces lésions dans l'atteinte de connectivité du lobe temporal interne.

# Longitudinal changes in hippocampal network connectivity in Alzheimer's disease

Sophie Dautricourt (a,c), MSc, MD, Robin de Flores (a), PhD, Brigitte Landeau (a), MSc, Géraldine Poisnel (a), PhD, Matthieu Vanhoutte (a), PhD, Nicolas Delcroix (e), PhD, Francis Eustache (b), PhD, Denis Vivien (a,d), PhD, Vincent de la Sayette (b,c), MD, Gaël Chételat (a,b), PhD

(a) Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

(b) Inserm U1077, Caen-Normandie University, École Pratique des Hautes Études, Caen, France

(c) University Hospital, Neurology Department, Caen, France

(d) Department of Clinical Research, CHU Caen-Normandie, Caen, France

(e) CNRS UMS 3408, Caen-Normandie University, GIP Cyceron, Caen, France

## Corresponding author : Gaël Chételat

INSERM U1237 - PhIND  
GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel - BP 5229  
14 074 CAEN Cedex FRANCE  
tel: +332 3147 0173; +332 3147 0106  
email: chetelat@cyceron.fr





# Abstract

---

## Objective

The hippocampus is connected to two distinct cortical brain networks, the posterior-medial and the anterior-temporal networks, involving different medial temporal lobe (MTL) subregions. The aim of this study was to assess the functional alterations of these two networks, their changes over time and links to cognition in Alzheimer's disease.

## Methods

We assessed MTL connectivity in 53 amyloid- $\beta$  positive patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia and 68 healthy elderly controls, using resting-state functional magnetic resonance imaging, cross-sectionally and longitudinally. First, we compared the functional connectivity of the posterior-medial and anterior-temporal networks within the control group to highlight their specificities. Second, we compared the connectivity of these networks between groups, and between baseline and 18-months follow-up in patients. Third, we assessed the association in the connectivity changes between the two networks, and with cognitive performance.

## Results

We found decreased connectivity in patients specifically between the hippocampus and the posterior-medial network, together with increased connectivity between several MTL subregions and the anterior-temporal network. Moreover, changes in the posterior-medial and anterior-temporal networks were interrelated such that decrease MTL-posterior-medial connectivity was associated with increased MTL-anterior-temporal connectivity. Finally, both MTL-posterior-medial decrease and MTL-anterior-temporal increase predicted cognitive decline.

## Interpretation

Our findings demonstrate that longitudinal connectivity changes in the posterior-medial and anterior-temporal hippocampal networks are linked together and that they both contribute to cognitive decline in Alzheimer's disease. These results shed light on the critical role of the posterior-medial and anterior-temporal networks in Alzheimer's disease pathophysiology and clinical symptoms.

**Keywords:** Alzheimer's disease, medial temporal lobe, functional connectivity, longitudinal, anterior-temporal network, posterior-medial network, hippocampal networks

**Abbreviations :** AT = anterior-temporal; DMN = default mode network; FDR = false discovery rate; MCI = mild cognitive impairment; MTL = medial temporal lobe; PM = posterior-medial

# 1. Background

---

The hippocampus is a complex structure connected to two cortical networks, the anterior-temporal (AT) and the posterior-medial (PM) networks (Kahn, Andrews-Hanna, Vincent, Snyder, & Buckner, 2008; Lavenex & Amaral, 2000; Libby, Ekstrom, Ragland, & Ranganath, 2012; Ranganath & Ritchey, 2012; Zhuo et al., 2016). On the one hand, the anterior-lateral portion of the entorhinal cortex and the perirhinal cortex are mainly connected to the AT network, which includes the anterior ventrolateral temporal cortex, lateral orbito-frontal cortex, and amygdala (Kahn et al., 2008; Libby et al., 2012; Maass, Berron, Libby, Ranganath, & Düzel, 2015; Ranganath & Ritchey, 2012; Schultz, Sommer, & Peters, 2012; T, Kv, & Ni, 2018; Zhuo et al., 2016). On the other hand, the posterior-medial portion of the entorhinal cortex and the parahippocampal cortex are mainly connected to the posterior-medial (PM) cortical network, which includes regions of the default mode network (DMN), as well as the thalamus and the occipital cortex (Kahn et al., 2008; Libby et al., 2012; Maass et al., 2015; Ranganath & Ritchey, 2012; T et al., 2018; Zhuo et al., 2016). The AT and the PM networks both converge to the hippocampus with an antero-posterior gradient, the AT network being more connected to the anterior part of the hippocampus, while the PM network is more connected to the posterior part.

The AT and PM networks are of particular interest regarding Alzheimer's disease pathophysiology. First, the interaction between the AT and PM networks is critical to episodic memory formation, which is impaired in Alzheimer's disease (Cooper & Ritchey, 2019; Ranganath & Ritchey, 2012). Second, recent studies have demonstrated that the AT and PM networks are selectively vulnerable to Alzheimer's disease pathology in cognitively normal elderly subjects, with tau targeting the AT network, while amyloid- $\beta$

pathology preferentially deposits in the PM network (Adams, Maass, Harrison, Baker, & Jagust, 2019; Maass et al., 2019).

Previous studies widely reported decreased functional connectivity between the hippocampus and regions of the DMN included in the PM network, such as the posterior cingulate cortex, in patients with Alzheimer's disease (Allen et al., 2007; Greicius, Srivastava, Reiss, & Menon, 2004; Wang et al., 2006; Zhou et al., 2008) or mild cognitive impairment (MCI) (Berron, van Westen, Ossenkoppele, Strandberg, & Hansson, 2020; Das et al., 2013-1). Conversely, studies investigating the connectivity between the MTL and the AT network are limited and not consistent, as both increased (Gour et al., 2011) and decreased (Berron et al., 2020; Das et al., 2015-1) connectivity have been reported. Intra-MTL connectivity increases have also been reported in MCI and/or Alzheimer's disease patients (Berron et al., 2020; J. Chen et al., 2016; Das et al., 2013-1; Pasquini et al., 2015, 2016). Altogether, little is known about Alzheimer's disease-related changes in MTL-PM and MTL-AT functional connectivity and on their relationships with cognitive decline. More importantly, no longitudinal study on MTL connectivity in Alzheimer's disease has been conducted to date, while it is particularly relevant given that connectivity changes might reflect dynamic processes over the course of the disease.

In the present study, we sought to investigate the changes in the functional connectivity of the AT and PM networks in amyloid- $\beta$  positive MCI and Alzheimer's disease patients, with individually-segmented MTL subregions as seeds, using both a cross-sectional and a longitudinal approach.

First, we assessed the changes in the connectivity of MTL subregions with the AT and PM networks in patients on the Alzheimer's continuum compared to healthy elderly controls, cross-sectionally, and over an 18-month follow-up period, longitudinally. Second, we investigated whether MTL-AT and MTL-PM connectivity changes over time were related.

Finally, we investigated the relationships between these connectivity changes and cognitive performance in patients, cross-sectionally and longitudinally.

## 2. Methods

---

### 2.1. Participants

One hundred twenty-one participants from the 'Imagerie Multimodale de la Maladie d'Alzheimer à un stade Précoce' (IMAP) cohort in Caen, France, were recruited in the present study, including 53 cognitively impaired patients on the Alzheimer's continuum – i.e. with a positive florbetapir-PET scan using previously published methods, with amnesic MCI (n = 27) or dementia (n = 26) (Joie, Perrotin, & Barré, 2018), and 68 cognitively unimpaired healthy elderly controls, all amyloid- $\beta$  negative. All participants were required to have exploitable structural and resting-state fMRI scans. For the longitudinal analyses, 30 patients (14 patients with amnesic MCI and 16 patients with dementia) who had available and exploitable repeated scans at follow-up - 18 months later as a mean - were included.

All participants were right-handed, native French-speakers, had at least 7 years of education and had no history of alcoholism, drug abuse, head trauma, or psychiatric disorder. Patients met the NIA-AA 2011 criteria for amnesic MCI due to Alzheimer's disease (Albert et al., 2011) or probable Alzheimer's dementia with amnesic presentation (McKhann et al., 2011-5) and were all on the Alzheimer's continuum according to the new NIA-AA criteria (Jack et al., 2018-4). They were recruited from local memory clinics. Healthy elderly controls were recruited from the community and performed within the normal range on all neuropsychological tests from a cognitive battery assessing multiple domains of cognition.

The IMAP Study was approved by a French regional ethics committee and is registered with <http://clinicaltrials.gov> (number NCT01638949). Participants gave written informed consent to the study prior to the investigation.

## 2.2. Neuropsychological assessment

Global cognitive efficiency was assessed using the Mini Mental State Evaluation (MMSE). Mean z-score of standard neuropsychological tests were also computed for three different domains: episodic memory, executive functions, and semantic memory. For this purpose, performances from different tasks of each cognitive domain were z-transformed based on the scores of the healthy elderly control group. Details on neuropsychological measures and composite scores are provided **Table 1**.

## 2.3. Neuroimaging data acquisition

All participants were scanned on the same MRI and PET cameras, a Philips Achieva 3.0 T scanner and a Discovery RX VCT 64 PET-CT device (General Electric Healthcare), respectively. A high-resolution T<sub>1</sub>-weighted anatomical volume was acquired using a 3D fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; repetition time = 20 ms; echo time = 4.6 ms; flip angle = 10°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; field of view = 256 x 256 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 1 x 1 mm<sup>2</sup>). Resting-state functional volumes were obtained using an interleaved 2D T<sub>2</sub>\* SENSE EPI sequence designed to reduce geometric distortions using parallel imaging, short echo time, and small voxels (2D-T<sub>2</sub>\*- FFE-EPI axial, SENSE = 2; repetition time = 2382 ms; echo time = 30 ms; flip angle = 80°; 42 slices with no gap; slice thickness = 2.8 mm; field of view = 224 x 224 mm<sup>2</sup>; in plane resolution = 2.8 x 2.8 mm<sup>2</sup>; 280 volumes, acquisition time = 11.5 min).

## 2.4. Neuroimaging data preprocessing

### 2.4.1. Resting-state functional MRI preprocessing

Individual resting-state functional MRI datasets were first checked for artefacts using the TSDiffAna routines. Briefly, a variance volume was created for each subject to check that most signal variability was restricted to the cortex. Datasets showing evidence for



significant movements ( $> 3$  mm translation or 1.5 rotation) associated with image artefacts and/or an abnormal variance distribution were excluded from subsequent analyses. Data were then processed using previously published methods, with slice timing correction, realignment to the first volume, and spatial normalization within the native space to correct for the distortion effects (La Joie et al., 2014). Echo planar imaging (EPI) volumes were then co-registered on the corresponding anatomical MRI images, normalized to the MNI space, applying the normalization parameters of the anatomical MRI, and smoothed with a 4 mm full-width at half-maximum Gaussian kernel. Resulting images were then temporally band-pass filtered ( $0.01 < f < 0.08$  Hz) and masked to include only grey matter voxels, taking into account signal loss in EPI volumes. The grey matter mask was obtained by combining the group mean T1 grey matter mask and a mask based on the mean non-EPI-T2\* volumes in the MNI space, including only voxels with values greater than 0.25 in both mean volumes, similar to previously published methods (Mutlu et al., 2017).

#### 2.4.2. Regions of interest definition: segmentation of medial temporal lobe subregions

An automatic segmentation of MTL subregions was performed for each participant, with the Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields (ASHS-T1) software, using individual T<sub>1</sub>-weighted images. We segmented the anterior and posterior hippocampus, the perirhinal cortex, and the parahippocampal cortex, and we combined the left and right segments to have a single bilateral seed per region. Thus, 4 MTL seeds (anterior and posterior hippocampus, perirhinal and parahippocampal cortex) were generated for each subject.

## 2.5. Neuroimaging data analysis

### 2.5.1. First level resting-state functional MRI data analysis

Resting-state functional MRI images were processed using SPM12 and the MarsBaR toolbox (version 0.44) in the following steps. First, for each of the 4 MTL subregions, positive correlations were assessed between the mean time course in the seed and the time course of each gray matter voxel, resulting in four whole-brain connectivity maps for each subject. To account for signal dropout, voxels of each seed were thresholded with an implicit mask of 0.8 corresponding to the global cortical signal for each subject at the first-level analysis. All voxels survived this threshold for each participant and each MTL seed. To remove potential sources of spurious variance, the time courses from white matter, cerebrospinal fluid, the whole brain, their derivatives and the six movement parameters generated from realignment of head motion were introduced as covariates. A Fisher's z transformation, as well as a 6 mm FWHM smoothing were finally applied to the individual connectivity maps.

Second, in order to compute the brain connectivity pattern at a group level, for each MTL subregion seed, connectivity maps were entered into a one-sample t-test routine with age, years of education, and total gray matter volume as covariates. The SPM-T maps derived from each seed were thresholded at  $P$  (uncorrected)  $< 0.005$  with a cluster extent of  $k > 200$  voxels and binarized to be used as inclusive masks in second-level analyses. Here, we set a lenient threshold (uncorrected for multiple tests) as our goal was only to use the resulting binary masks to limit the follow-up (group comparison) analyses to the voxels that were indeed connected (even if poorly) to each ROI, so that follow-up analyses (comparisons of connectivity strength) could be restricted to these regions.

### 2.5.2. Characterizing the anterior-temporal and posterior-medial networks in the control group

To characterize the AT and PM networks in the control group, we performed a paired-t-test between the individual connectivity maps of the perirhinal and parahippocampal

cortex seeds, as these MTL subregions specifically belong to one or the other network, similar to previously published methods (Libby et al., 2012; Zhuo et al., 2016). Two of the 4 ROIs from each subject (the perirhinal and the parahippocampal seeds) were thus used to generate the AT and PM networks. We defined: i) the AT network as the regions more strongly connected to the perirhinal seed than to the parahippocampal seed; and ii) the PM network as the regions more strongly connected to the parahippocampal seed than to the perirhinal seed. Our goal was to confirm that the AT network (i.e., perirhinal > parahippocampal seed) preferentially involves the anterior part of the hippocampus, while the PM network (i.e., parahippocampal > perirhinal seed) preferentially involves the posterior part of the hippocampus. The two resulting SPM-T maps were binarized and superimposed to illustrate their overlap. Note that they were only used for the sake of illustration (for qualitative overlap with results from other analyses).

To investigate the projection of the AT and PM networks on the hippocampus, we superimposed the binarized SPM-T maps corresponding to the AT and PM networks onto the surface of a hippocampal 3D view, using the publicly available BrainVISA software (version 4.6) ([www.brainvisa.info](http://www.brainvisa.info)), similar to previously published methods (Chételat et al., 2008).

### 2.5.3. Alterations in MTL connectivity: cross-sectional and longitudinal analyses

To assess patients' connectivity alterations in MTL subregions, we performed two-sample t-tests between individual connectivity maps of patients versus healthy elderly controls for each MTL subregion (i.e. anterior hippocampus, posterior hippocampus, perirhinal and parahippocampal cortices). Age, years of education and total gray matter volume were used as covariates and the mask of the one-sample connectivity map of the corresponding seed was used as search space.

We then assessed functional connectivity changes for each MTL subregion between baseline and follow-up in the patient group. We performed paired-t-tests between baseline and follow-up connectivity maps of patients. Baseline and follow-up ages and total gray matter were entered as covariates and the mask of the one-sample connectivity map of the corresponding seed was used as search space. For the sake of the comparison, longitudinal changes in MTL functional connectivity were also assessed within the healthy elderly controls.

Results of the cross-sectional and longitudinal analyses were superimposed onto the AT and PM networks defined above in the control group so as to determine how much they overlapped with these two networks. In addition, the same results were also overlapped on masks reflecting amyloid- $\beta$  and tau deposition topography in Alzheimer's disease to investigate the spatial overlap of our connectivity results and the two main Alzheimer's disease pathological landmarks. The mask reflecting amyloid- $\beta$  deposition was obtained by averaging the PVE-corrected normalized and scaled florbetapir-PET images of all our patients. Since tau-PET data were not available in our sample, we used publicly available data from the study of La Joie et al., (Neurology 2021) (La Joie et al., 2021) to compute the mask of tau-deposition in amyloid- $\beta$  positive patients with MCI and AD dementia. For both masks, we set the threshold so that only the regions with the highest accumulation of amyloid- $\beta$  and tau were highlighted.

For all voxelwise comparisons, a  $P$  (uncorrected)  $< 0.005$  with a cluster extent determined by an iterative procedure for estimating cluster-level false-positive rates (Monte Carlo simulation) with 10000 iterations was used to achieve a corrected statistical significance of  $P < 0.05$  (AFNI 3dClustSim program, version 18.0.11 (R. W. Cox, 1996; Robert W. Cox, Chen, Glen, Reynolds, & Taylor, 2017)). We performed additional correction for multiple tests across analyses with a threshold of  $P < 0.00625$  (i.e., for the fact that several tests

were run, for 4 ROIs and 2 contrasts resulting in 8 analyses). Furthermore, we ran the same analyses using non-parametric permutation testing, thresholded using Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE) and FWE (family-wise error)-corrected for multiple comparisons at  $P < 0.05$  (Winkler et al., 2014).

## 2.6. Statistical analyses

### 2.6.1. Partial correlation analyses

As a next step, partial correlation analyses were conducted to investigate whether individual differences in connectivity were associated with cognitive performance, cross-sectionally. The mean connectivity values of each subject extracted from clusters showing altered connectivity in patients was correlated with cognitive scores, across all participants and within each group. Pearson's partial correlations were used, controlling for age and education and corrected for multiple comparisons using false discovery rate (FDR) correction to correct for  $N=36$  analyses (3 clusters x 4 cognitive scores x 3 groups), with a threshold of  $P < 0.05$ .

### 2.6.2. Linear mixed-effects models

Then, linear mixed-effects models were used to investigate the relationship between MTL-PM and MTL-AT connectivity changes over time in patients. This was done only for the seeds showing connectivity changes within both the AT and the PM networks over time. We looked at the effects of MTL-PM connectivity on MTL-AT connectivity and the reverse relationship (effects of MTL-AT on MTL-PM connectivity). To this aim, the mean MTL-PM and MTL-AT connectivity values extracted from clusters showing connectivity changes in patients at follow-up were entered as dependent variables. Connectivity and baseline and follow-up ages were included as fixed effects, and a random intercept was

included for each subject. The results were corrected for multiple comparisons using FDR correction for the N= 4 analyses (2 seeds X 2 relationships) with a threshold of  $P < 0.05$ .

Finally, we assessed the relationship between MTL-PM and MTL-AT connectivity changes and cognitive performance longitudinally in patients. Cognitive scores were entered as dependent variables. Connectivity values and baseline and follow-up ages were included as fixed effects, and a random intercept was included for each subject. The results were corrected for multiple comparisons using FDR correction to correct for the N= 20 analyses (5 clusters x 4 cognitive scores) with a threshold of  $P < 0.05$ .

All linear mixed models were estimated in R v3.6.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) using the nlme package and the restricted maximum likelihood approach.

### 3. Results

Patients had a mean age of  $70.8 \pm 8.8$  years and comprised 22 (42%) women. Healthy elderly controls had a mean age of  $68.2 \pm 7.8$  years and included 39 (57%) women. Patients did not differ from controls in age, gender or education level (**Table 1**).

**Table 1 Demographic characteristics**

	Cross-sectional data		<i>P</i>	Longitudinal data	
	Healthy elderly controls (n=68)	Patients (n= 53)		Patients (n =30)	
				Baseline	Follow-up
<b>Age (years)</b>	68.2 ± 7.8	70.8 ± 8.8	0.07	71.5 ± 8.5	73.2 ± 8.5
<b>Gender (F/M)</b>	39/29	22/31	0.08	9/21	-
<b>Education (years)</b>	12.2 ± 3.7	11.4 ± 3.6	0.28	12.6 ± 3.6	-
<b>MMSE</b>	28.9 ± 1.2	23.1 ± 5.2	< 0.001	23.8 ± 4.3	21.6 ± 5.6
<b>Episodic memory (z-score)</b>	0.0 ± 0.9	-13.8 ± 9.1		-13.2 ± 8.0	-15.8 ± 8.3
<b>Executive function (z-score)</b>	0.0 ± 0.8	- 0.9 ± 0.9		-0.7 ± 1.0	-1.1 ± 0.9
<b>Semantic memory (z-score)</b>	0.0 ± 1.0	-1.4 ± 0.9		-0.7 ± 1.0	-1.6 ± 0.9

*MMSE = Mini-Mental State Examination. Episodic memory z-score = FCSRT total recall and total delayed recall; Executive functions z-score = Two-minute verbal letter fluency and Backward digit span; Semantic memory z-score = Two-minute verbal category fluency.*

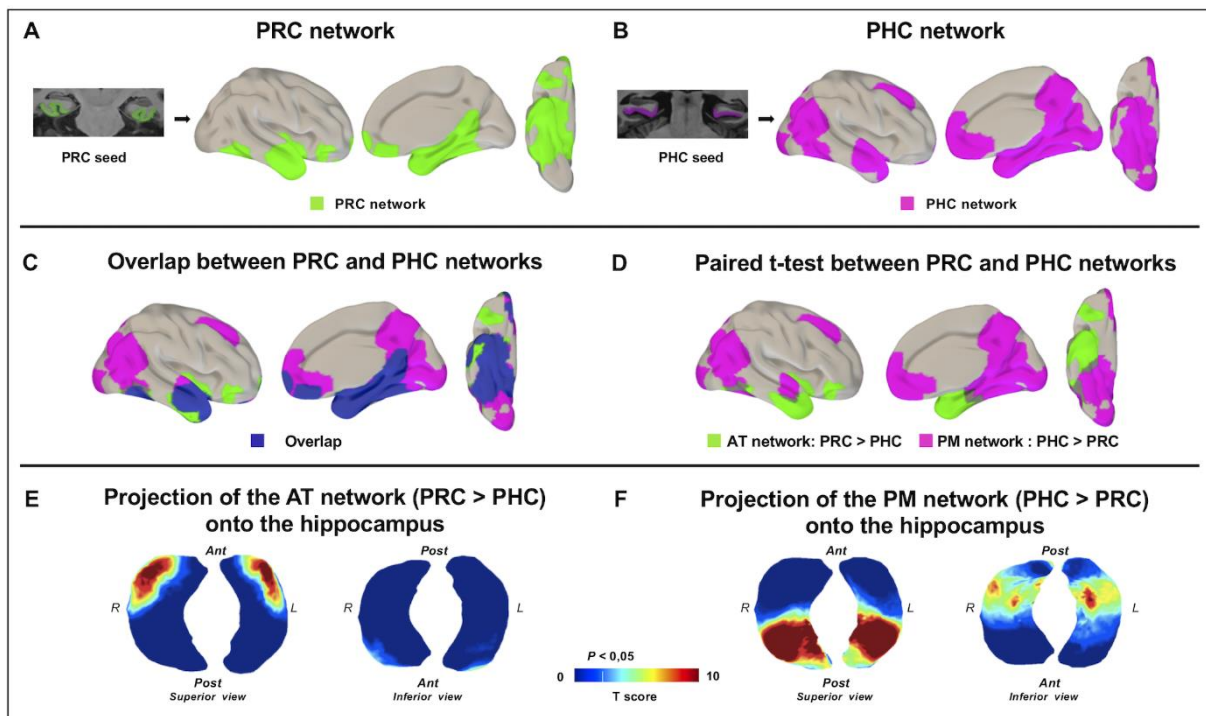
#### 3.1. Anterior-temporal and posterior-medial networks in healthy elderly controls

The perirhinal network included the whole medial temporal lobe, temporal pole, fusiform gyrus, inferior, middle and superior temporal gyri, orbito-frontal, posterior cingulate, and retrosplenial cortices, bilaterally. The parahippocampal network included the whole medial temporal lobe, temporal pole, fusiform gyrus, inferior, middle and superior temporal gyri, anterior and posterior cingulate cortices, precuneus, retrosplenial, posterior thalamus, inferior parietal, medial orbitofrontal, superior and middle frontal, and occipital cortices, bilaterally. The perirhinal and parahippocampal networks overlapped in the medial temporal

lobe, temporal pole, inferior, middle and superior temporal gyri, fusiform gyrus, posterior lateral and inferior temporal cortex, medial orbitofrontal and retrosplenial cortices (**Fig. 1 A to C**).

The direct comparison between the perirhinal and parahippocampal networks allowed us to specifically highlight the AT and PM networks (**Fig. 1 D**). The regions showing significantly higher connectivity with the perirhinal cortex than with the parahippocampal cortex included the anterior hippocampus, entorhinal cortex, amygdala, temporal pole, anterior inferior, middle and superior temporal gyri, anterior fusiform gyrus, posterior lateral and inferior temporal cortex, lateral orbito-frontal cortex, and a small segment of the inferior insular cortex. They were labelled as the AT network. In contrast, the regions showing significantly higher connectivity with the parahippocampal cortex than with the perirhinal cortex included the posterior hippocampus, precuneus, cuneus, retrosplenial and posterior cingulate cortices, posterior fusiform gyrus, middle and superior temporal gyri, lateral and medial occipital, lateral parietal, ventro-medial prefrontal, superior frontal and anterior cingulate cortices, and posterior thalamus. These regions were labelled as the PM network. The projections of those networks onto the hippocampal 3D surface view showed that the AT network is projected on the anterior part of the hippocampus while the PM network is projected on the posterior part of the hippocampus (**Fig. 1 E to F**). This illustrates the antero-posterior gradient of the AT and PM connections to the hippocampus.





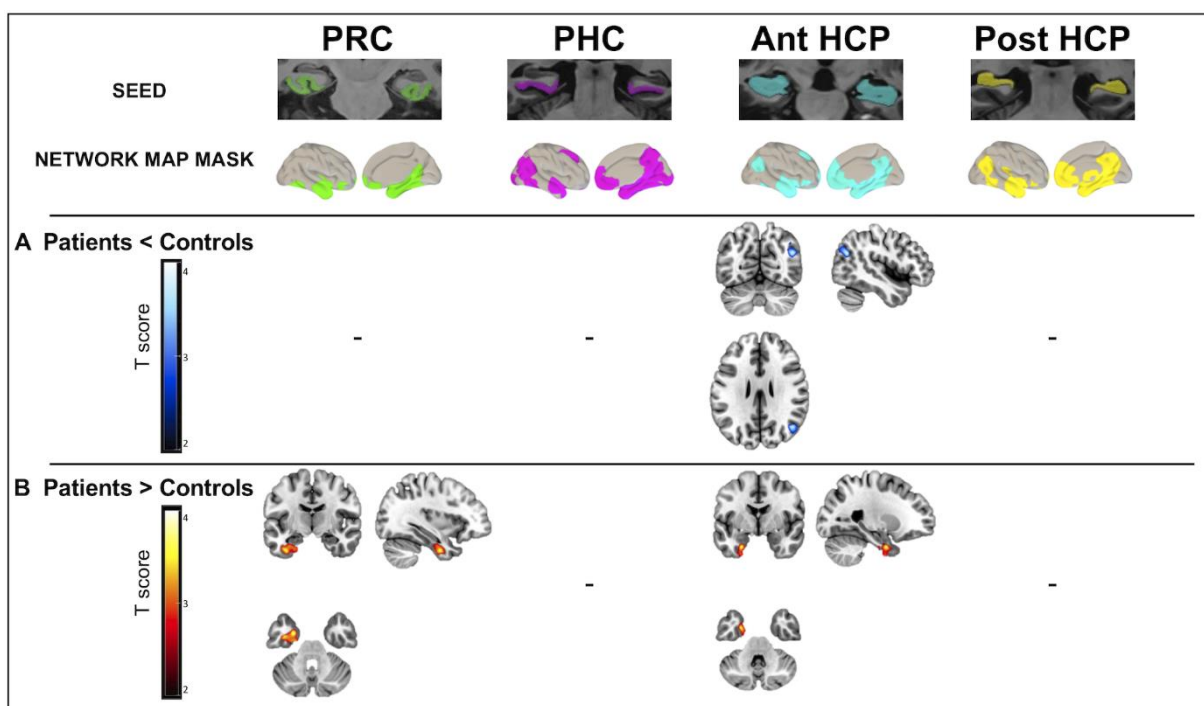
**Figure 1 - Anterior-temporal and posterior-medial networks in controls.**

PRC (A) and PHC (B) networks in the healthy elderly control group, applying one-sample *t* tests. (C) The overlap between PRC and PHC networks is displayed in dark blue. (D) The comparison between PRC and PHC networks with paired *t*-tests was used to define the specific AT and PM networks. The AT network (E) corresponding to the PRC > PHC paired-*t* test and the PM network (F) corresponding to the PHC > PRC paired *t*-test were projected onto the hippocampus surface views. The AT network projected on the anterior part of the hippocampus while the PM network projected on the posterior part of the hippocampus. For all results, maps were thresholded at  $P < 0.05$  cluster-level corrected using a Monte Carlo simulation. AT = anterior-temporal; PM = posterior-medial; PRC = perirhinal cortex; PHC = parahippocampal cortex; R = right side; L = left side; Ant = anterior; Post = posterior.

### 3.2. Cross-sectional alterations in MTL connectivity in patients

The comparison of the anterior hippocampal functional connectivity between patients and controls revealed significant decreases in patients in the right angular gyrus, belonging to the PM network ( $t = 3.82$ ,  $P < 0.05$  cluster-level corrected).

Increased functional connectivity was found in patients compared to controls between: i) the anterior hippocampus and perirhinal cortex seeds and left anterior medial temporal regions (entorhinal and perirhinal cortices) ( $t = 3.65$  and  $t = 3.97$ ,  $P < 0.05$  cluster-level corrected) (**Fig. 2 and Table 2**). The result of the perirhinal seed was the only one to survive after correction at the cluster level for the number of seeds. In addition, only the result of increased perirhinal connectivity in patients was recovered at a threshold of  $P < 0.05$ , TFCE, FWE-corrected.



**Figure 2 - Cross-sectional alterations in MTL subregion functional connectivity in patients on the Alzheimer's continuum compared to healthy elderly controls.**

*Between-group difference maps illustrate clusters of significantly (A) reduced (in blue to white scale) or (B) increased (in red to yellow scale) connectivity in patients compared to controls for PRC, PHC, anterior and posterior HCP (right+left). For each MTL subregion, the functional connectivity analysis was restricted to voxels within the corresponding MTL subregion network mask map identified within each group. Two-sample  $t$ -tests were used and results were thresholded at  $P < 0.05$  cluster-level corrected using a Monte Carlo simulation. T-score maps were superimposed onto the Montreal Neurological Institute*

template brain. Ant HCP = anterior hippocampus; Post HCP = posterior hippocampus; PRC = perirhinal cortex; PHC = parahippocampal cortex.

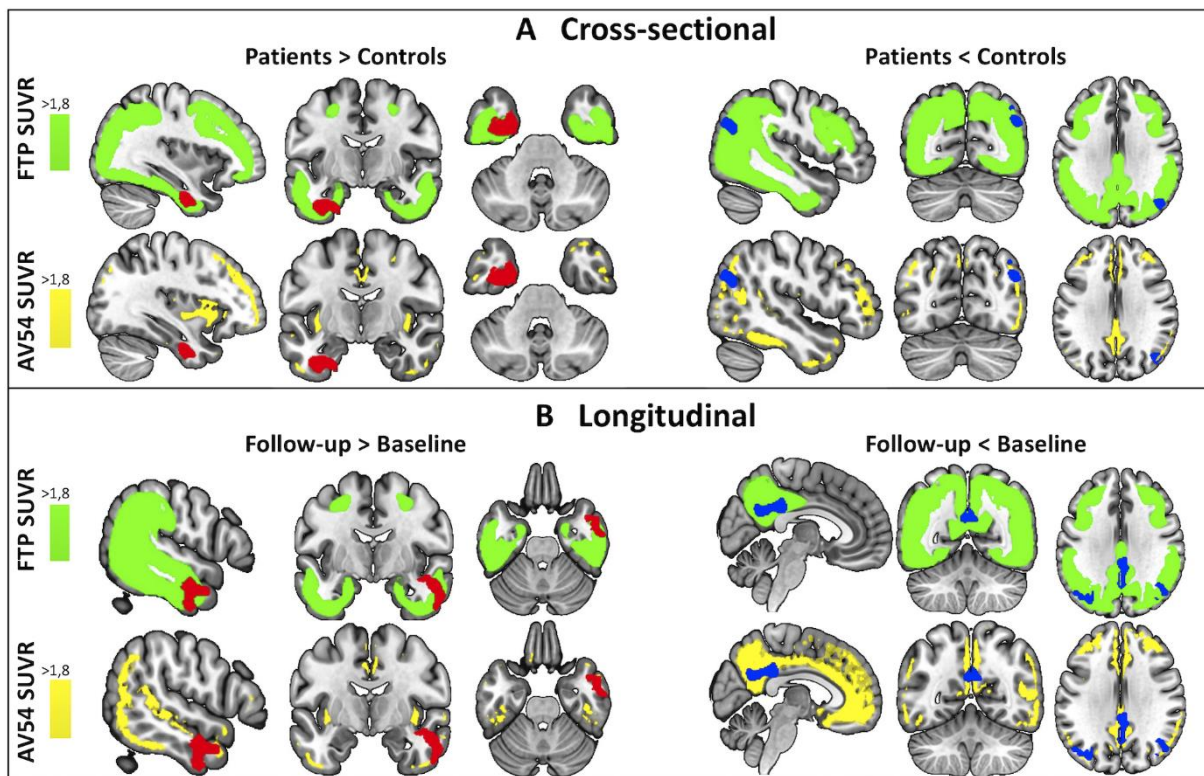
**Table 2 - Cross-sectional and longitudinal alterations in MTL subregion functional connectivity**

Contrast	Seed	Brain region	MNI coordinates			T-value	Cluster size
<b>Patients &lt; Controls</b>	Ant HCP	<b>Angular gyrus R</b>	45	-66	26	3.71	455
<b>Patients &gt; Controls</b>	Ant HCP	<b>ERC L</b> PRC L	-26	-2	-34	3.65	386
	PRC	<b>ERC L</b> PRC L	-27	-2	-30	3.97	1014
<b>Follow-up &lt; Baseline</b>	Ant HCP	<b>Posterior cingulate cortex L</b> Posterior cingulate cortex R Precuneus R and L	0	-56	27	4.09	657
		<b>Angular gyrus L</b>	-39	-78	38	3.85	558
	Post HIP	<b>Inferior parietal lobule L</b> <b>Posterior cingulate cortex R</b>	-34	-78	34	4.29	308
		Posterior cingulate cortex L <b>Angular gyrus R</b>	3	-36	33	3.95	406
<b>Follow-up &gt; Baseline</b>	Ant HCP	<b>Temporal Middle R</b> Temporal Superior R Temporal pole R	50	3	-20	4.11	370
	Post HCP	<b>Temporal pole R</b> Temporal Superior R Temporopolar Middle R	50	6	-22	3.93	182
	PRC	<b>Temporal Middle R</b> Temporal Inferior R Temporal pole R	54	-8	-20	4.46	830

Two-sample *t*-tests (patients compared with controls) and paired *t*-tests (patients at follow-up compared with patients baseline), cluster-level corrected using Monte Carlo simulation,  $P < 0.05$ . Ant HCP = anterior hippocampus; Post HCP = posterior hippocampus; PRC = perirhinal cortex; PHC = parahippocampal cortex; R = right, L = left.

Furthermore, regions showing increased MTL-AT connectivity in patients spatially overlapped with regions of highest tau deposition only, while regions showing decreased

MTL-PM connectivity overlapped with regions of both highest tau and highest amyloid- $\beta$  deposition (**Fig. 3 A**).



**Figure 3 - Longitudinal changes in MTL subregion functional connectivity over time in patients on the Alzheimer's continuum from baseline to 18-month follow-up.**

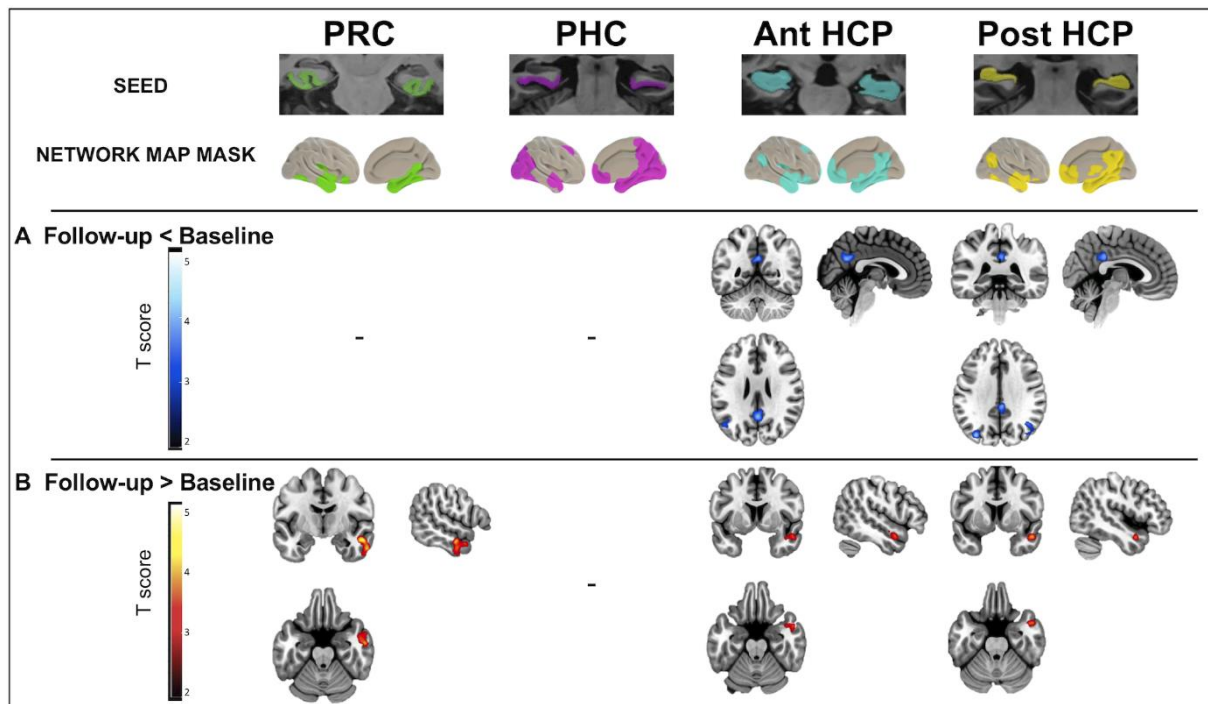
Group difference maps illustrate clusters of significantly (A) reduced (in blue to white scale) or (B) increased (in red to yellow scale) connectivity from baseline to follow-up in patients for PRC, PHC, anterior and posterior HCP (right+left). For each MTL subregion, the functional connectivity analysis was restricted to voxels within the corresponding subregion network map mask identified within the patient group at baseline. Paired-t-tests were used and all results were thresholded at  $P < 0.05$  cluster-level corrected using a Monte Carlo simulation. T-score maps were superimposed onto the Montreal Neurological Institute template brain. Ant HCP = anterior hippocampus; Post HCP = posterior hippocampus; PRC = perirhinal cortex; PHC = parahippocampal cortex.

These results were not related to the temporal signal to noise ratio as it was not different between groups and was not correlated with connectivity in regions where increases or decreases were found in patients compared to controls.

### 3.3. Longitudinal changes in MTL functional connectivity in patients

Significant functional connectivity decreases over time from baseline to follow-up were found in patients between the anterior and posterior hippocampal seeds and regions belonging to the PM network (precuneus, posterior cingulate cortex, bilateral angular gyrus, and left inferior parietal lobule) ( $t = 4.09$  and  $t = 4.29$ ,  $P < 0.05$  cluster-level corrected).

Significant functional connectivity increases over time from baseline to follow-up were found in patients between: i) the anterior and posterior hippocampal seeds and the right superior and middle temporal gyri, and temporal pole, belonging to the AT network ( $t = 4.11$  and  $t = 4.69$ ,  $P < 0.05$  cluster-level corrected); and ii) the perirhinal cortex seed and the right inferior and middle temporal gyri, and temporal pole, belonging to the AT network ( $t = 4.46$ ,  $P < 0.05$  cluster-level corrected) (**Fig. 4 and Table 2**). All results survived after correction at the cluster level for the number of seeds. In addition, all but one (4 out of five) results were recovered at a threshold of  $P < 0.05$ , TFCE, FWE-corrected.



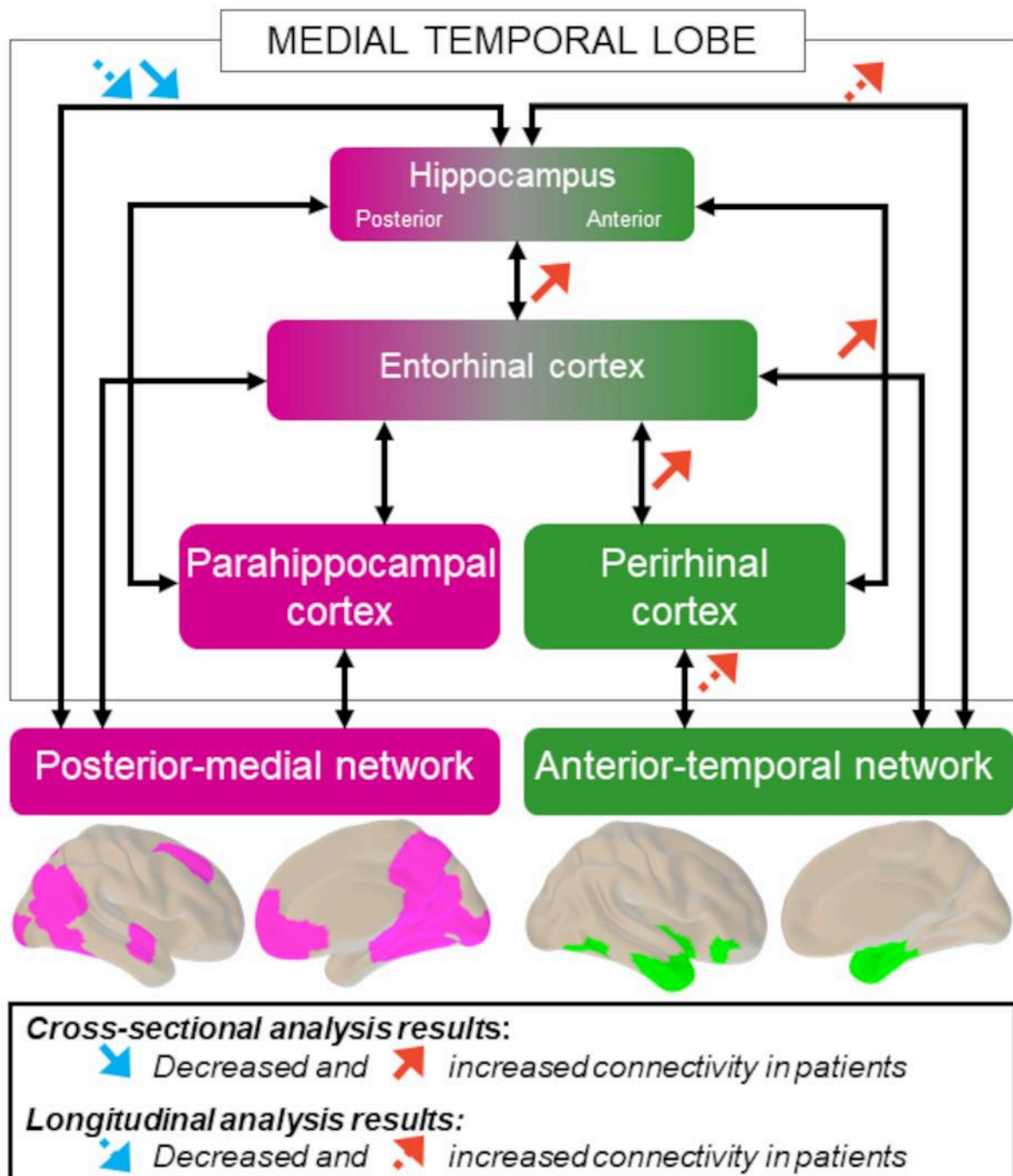
**Figure 4 - Spatial overlap between the results of the cross-sectional (A) and longitudinal (B) connectivity analyses and binarized masks of the deposition of tau (flortaucipir; FTP) and amyloid (florbetapir; AV45) pathology in Alzheimer' disease.**

Maps show regions of highest standard uptake value ratio (SUVR) values of flortaucipir in amyloid- $\beta$  positive patients with MCI and AD dementia from an external study (in green) and regions of highest SUVR of florbetapir in the patients on the Alzheimer's continuum of the current study (in yellow) ( $t > 1.8$  for both maps). Results of increased connectivity in patients (in red, in the left), overlap with regions of highest tau deposition. Results of decreased connectivity in patients (in blue, in the right) overlap with both regions of highest tau deposition and regions of highest amyloid deposition.

Furthermore, regions showing increased MTL-AT connectivity in patients spatially overlapped with regions of highest tau deposition only, while regions showing decreased MTL-PM connectivity overlapped with regions of both highest tau and highest amyloid- $\beta$  deposition (**Fig. 3 B**).

The pattern found in controls was opposite from that found in patients, with significant functional connectivity decreases between the posterior hippocampus seeds and the left middle and superior temporal gyrus and temporal pole, belonging to the AT network ( $t = 3.97$  and  $t = 3.42$ ,  $P < 0.05$  cluster-level corrected) and significant functional connectivity increases between: i) the anterior hippocampus seed and the medial prefrontal cortex, belonging to the PM network ( $t = 4.28$ ,  $P < 0.05$  cluster-level corrected), and ii) the posterior hippocampal seed and the posterior cingulate cortex, belonging to the PM network ( $t = 4.57$ ,  $P < 0.05$  cluster-level corrected).

The results of the cross-sectional and longitudinal analyses are summarized in [Fig. 5](#).



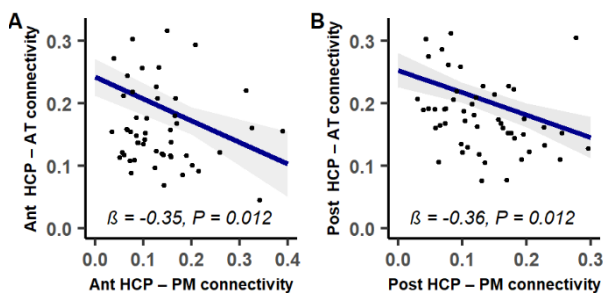
**Figure 5 - Summary of results of the cross-sectional and longitudinal analyses.**

Cross-sectional alterations in MTL subregion connectivity in the patient group compared to controls are represented with solid arrows. Longitudinal changes over time in patients from baseline to follow-up are represented with dashed arrows. Decreased connectivity (blue arrows) predominantly affects the posterior-medial network, while increased connectivity (red arrows) predominantly affects the anterior-temporal network.



### 3.4. Association between MTL-Posterior-medial and MTL-Anterior-temporal network connectivity changes over time

Linear mixed models showed that decreased hippocampus-PM connectivity was associated with increased hippocampus-AT connectivity, for both the anterior and the posterior hippocampal seeds (anterior hippocampus:  $\beta = -0.52$ ,  $P = 0.012$ ; posterior hippocampus:  $\beta = -0.59$ ,  $P = 0.012$ ) (Fig. 6). The relationship in the opposite direction was also significant with increased hippocampus-AT connectivity being associated with decreased hippocampus-PM connectivity, for both the anterior and posterior hippocampus seeds (anterior hippocampus:  $\beta = -0.23$ ,  $P = 0.016$ ; posterior hippocampus:  $\beta = -0.18$ ,  $P = 0.036$ ).



**Figure 6 - Associations between MTL-PM connectivity decreases and MTL-AT connectivity increases over time in patients.**

Decreased anterior (A) and posterior (B) hippocampus-PM network connectivity predicted increased anterior and posterior hippocampus-AT network connectivity over time, respectively. Blue lines represent fitted regressions from the linear mixed effect models. The shaded area around the fit line shows 95% confidence intervals. All  $P$  values were adjusted with FDR correction. Ant HCP = anterior hippocampus; Post HCP = posterior hippocampus; AT = anterior-temporal; PM = posterior-medial.

### 3.5. Association between MTL-AT/PM connectivity changes and cognition

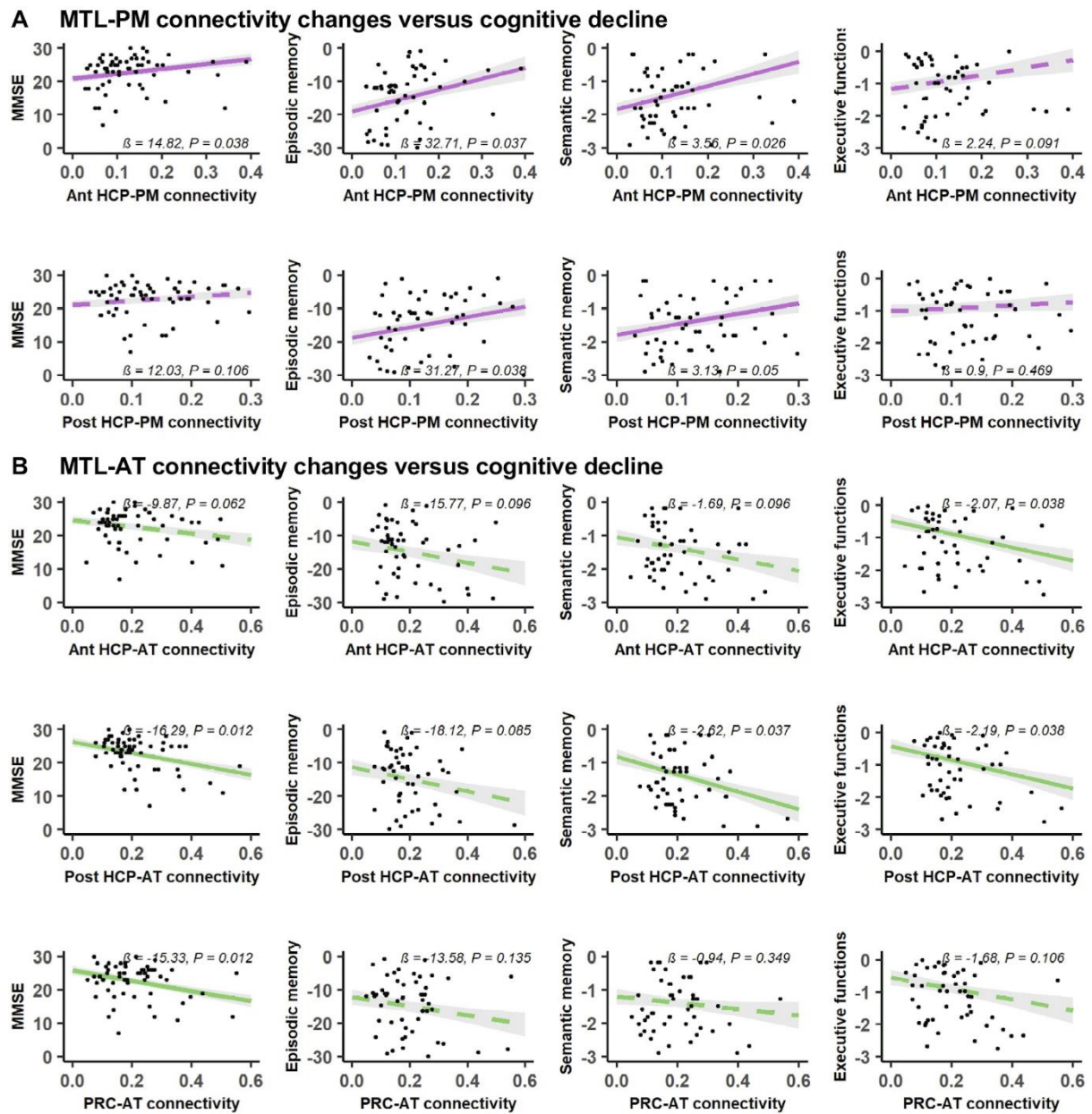
Assessing the correlations between MTL connectivity alteration and cognitive performance cross-sectionally revealed no significant relationships after FDR correction.

Assessing the links between MTL connectivity changes and cognitive performance over time in patients revealed that both decreased MTL-PM connectivity and increased MTL-AT connectivity were associated with cognitive decline over time (**Fig. 7**):

(i) Decreased connectivity between MTL subregions and the PM network was associated with decreased performance in global cognition (anterior hippocampus:  $P = 0.038$ ), episodic memory (anterior hippocampus:  $P = 0.037$ ; posterior hippocampus:  $P = 0.038$ ), and semantic memory (anterior hippocampus:  $P = 0.026$ ; posterior hippocampus:  $P = 0.050$ ).

(ii) Increased connectivity between MTL subregions and the AT network was associated with decreased performance in global cognition (posterior hippocampus:  $P = 0.012$ ; perirhinal cortex:  $P = 0.012$ ), semantic memory (posterior hippocampus:  $P = 0.037$ ), and executive functions (anterior hippocampus:  $P = 0.038$ ; posterior hippocampus:  $P = 0.038$ ).

To test for possible opposite effect in the early (MCI) versus late (AD dementia) stages of the disease, we assessed the interactive effects of the subgroup (MCI or AD) on the relationships between connectivity and cognition over time. No interactive effect of the subgroup was found in the significant relationships described above. Testing these relationships separately within each subgroup showed that the effects of connectivity on cognition were significant in the AD dementia subgroup only. In addition, connectivity changes in the control group were not significantly associated with cognitive changes.



**Figure 7 - Relationship between and MTL-PM or MTL-AT network connectivity changes over time and cognitive decline in patients.**

Both decreased MTL-PM connectivity (A), in pink, and increased MTL-AT connectivity (B), in green, are associated with lower cognitive scores over time. Predicted MMSE scores, episodic memory, semantic memory and executive composite z-scores are plotted over changes in connectivity. Colored lines represent fitted regressions from the linear mixed effect models. The shaded area around the fit line shows 95% confidence intervals. All P values were adjusted with FDR correction. Significant results are represented with solid lines and non-significant results with dashed lines. Ant HCP = anterior hippocampus; Post HCP = posterior

*hippocampus; PRC = perirhinal cortex; AT = anterior-temporal; PM = posterior-medial; MMSE = Mini Mental State Evaluation.*

## 4. Discussion

---

In this study, we found decreased connectivity between the hippocampus and regions of the PM network, together with increased connectivity in the left anterior MTL and between MTL subregions and regions of the AT network, in Alzheimer's disease patients. In addition, we highlighted an association between decreased MTL-PM and increased MTL-AT network connectivity over time. Importantly, we showed that both decreased MTL-PM and increased MTL-AT network connectivity over time were associated with cognitive decline. Moreover, we showed that these MTL-cortical connectivity changes over time were specific to Alzheimer's disease as amyloid- $\beta$  negative healthy controls showed an opposite pattern of changes over time.

### 4.1. The functional isolation of the hippocampus from the PM network contributes to memory decline

Both our cross-sectional and longitudinal analyses revealed decreased functional connectivity in patients on the Alzheimer's continuum between the hippocampus and regions of the posterior-medial network belonging to the posterior DMN, which is consistent with previous studies (Allen et al., 2007; Berron et al., 2020; Das et al., 2013-1; Greicius et al., 2004; Wang et al., 2006; Zhou et al., 2008). Here, we showed that these modifications are observed in a selected sample of amyloid- $\beta$  positive patients with a greater likelihood of Alzheimer's disease etiology. Moreover, we found that the decreases specifically concerned the hippocampus, but not the other MTL subregions, suggesting that disconnection processes specifically operate through the hippocampus. Finally, we showed for the first time that these changes are measurable over time in patients on the Alzheimer's continuum, illustrating the sensitivity of this technique to track the progression of the disease. Importantly, healthy elderly controls showed a reverse AT/PM

connectivity pattern over time with decreased MTL-AT and increased MTL-PM connectivity. This finding indicates that the MTL connectivity changes observed in Alzheimer's disease are distinct from those occurring in physiological aging.

In the cross-sectional analysis, decreased connectivity was only observed between the anterior part of the hippocampus and regions of the PM network, while it concerned both the anterior and posterior hippocampus in the longitudinal analysis. The disconnection between the anterior hippocampus and regions of the posterior-medial network might appear as counterintuitive, since the anterior hippocampus is classically described as specifically involved in the AT network. However, it is important to keep in mind that both networks converge to the whole (anterior and posterior) hippocampus, although PM regions are more strongly connected to the posterior than to the anterior part. Interestingly a similar finding has recently been shown in amyloid- $\beta$  positive MCI patients (Berron et al., 2020). In the longitudinal analysis, both the anterior and posterior hippocampus were disconnected from PM regions in patients.<sup>16</sup> This suggests that regions of the posterior-medial network first become disconnected from the hippocampus through the anterior hippocampus; then, as the disease progresses, the disconnection process propagates to the whole hippocampus, isolating the hippocampus from the PM network.

We found that the hippocampal disconnection targeted the posterior regions of the DMN, known to be particularly vulnerable in Alzheimer's disease. Thus, the posterior DMN shows early functional disconnection (Damoiseaux, Prater, Miller, & Greicius, 2012; Dillen et al., 2017; Jones et al., 2017)<sup>2</sup> and amyloid- $\beta$  deposition (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Myers et al., 2014), possibly reflecting a higher vulnerability of brain hubs (Crossley et al., 2014; Jones et al., 2017; Mutlu et al., 2017).

Our findings reveal a link between longitudinal disconnection between the hippocampus and the PM network and episodic memory decline over time in patients. This is consistent with several previous reports showing that hippocampus-PM network functional connectivity is critical for successful episodic memory formation (La Joie et al., 2014; Ranganath, Heller, Cohen, Brozinsky, & Rissman, 2005; Ranganath & Ritchey, 2012; Wang et al., 2010; Warren, Hermiller, Nilakantan, & Voss, 2019). This link was not found in the patient group in our cross-sectional analysis, likely illustrating the higher sensitivity of longitudinal analyses, which considerably reduce inter-individual variability and/or the fact that this relationship is stronger as the disease progresses. Interestingly, decreased hippocampus-PM connectivity was also associated with decreased semantic memory (see also below), but not executive functions, suggesting a specific role for the hippocampus-PM network in memory formation. Hence, our results offer further evidence that the functional isolation of the hippocampus from the posterior-medial network contributes to episodic and semantic memory decline in Alzheimer's disease.

#### 4.2. Increased MTL-AT network connectivity over time contributes to cognitive decline

In addition to decreased functional connectivity, we also found increased connectivity in patients on the Alzheimer's continuum within anterior MTL subregions cross-sectionally (anterior hippocampus, perirhinal and entorhinal cortex), which is consistent with previous studies (Berron et al., 2020; J. Chen et al., 2016; Das et al., 2013-1; Pasquini et al., 2016; Sheng et al., 2017). In addition, we showed for the first time that increased connectivity also extends to regions of the AT network over time.

Discrepant findings have been reported regarding MTL-AT connectivity, including both increases (Gour et al., 2011) and decreases (Berron et al., 2020; Das et al., 2015-1) which likely reflects differences in the studied patient sample (e.g. severity, and presence of

amyloid deposition) or in the methodology (e.g. previous studies did not use individual seeds and/or did not assessed AT versus PM medial temporal lobe networks separately). It is still debated whether increased functional connectivity reflects aberrant neuronal activity or compensatory processes. In the present study, increased connectivity was associated with decreased cognitive performance, supporting the hypothesis of aberrant and deleterious neuronal activity. While some studies similarly found a negative association between increased connectivity and cognition (J. Chen et al., 2016; Harrison et al., 2019; Pasquini et al., 2015), the reverse relationship was reported in other studies (Gour et al., 2011; Sheng et al., 2017). It is possible that both mechanisms (compensation and aberrant neuronal activity) are involved in different stages; e.g. that MTL hyperconnectivity is a compensatory mechanism in the earliest stages of the disease and then becomes inefficient or deleterious later on (Hillary & Grafman, 2017). Examples of such dynamics could be found in the literature, e.g. in a previous study showing a compensatory increase in frontal acetyltransferase activity in MCI patients while it was reduced in patients with AD dementia (DeKosky et al., 2002). Our exploratory analyses did not demonstrate distinct relationships between connectivity and cognition in MCI versus early dementia stages, but we might not have the statistical power to detect such differential effects. Further studies specifically designed to assess the early (SCD / early MCI) versus late (late MCI / dementia) stages of the disease, are needed. In addition, connectivity changes were not associated with changes in cognition in the healthy elderly control group. This suggests that the links between MTL connectivity changes and cognitive decline observed in the patient group is specific to Alzheimer's disease, while distinct connectivity processes might be involved in ageing-related cognitive decline. However, it is possible that we lack variability in the cognitive scores to detect such relationships, given that a 5-year longitudinal study demonstrated a relationship between



increased posterior MTL connectivity and steeper decline in episodic memory in healthy older adults (Salami, Wåhlin, Kaboodvand, Lundquist, & Nyberg, 2016).

Increased MTL-AT connectivity was found to be associated with decreased performance in global cognition, semantic memory, and executive functions. The relationship between semantic memory and MTL-AT connectivity is consistent with convergent evidence from healthy subjects and patients with semantic dementia suggesting that semantic processing is underpinned by the AT network (Binney, Embleton, Jefferies, Parker, & Ralph, 2010; Chan et al., 2001; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007; Visser, Jefferies, & Lambon Ralph, 2010). However, it is noteworthy that semantic memory was also found to be associated with connectivity in the MTL-PM network. This could be due to the fact that although semantic processing is mainly supported by the AT network, it could also rely on other regions including PM and frontal regions (Jung, Rice, & Lambon Ralph, 2021). Alternatively, this could result from the dedifferentiation of the AT and PM networks with reduced segregation and decreased specialization related to Alzheimer's disease in link with A $\beta$  and tau deposition, or to ageing (Berron et al., 2018; Cai et al., 2020; Cassady et al., 2021; Maass et al., 2019).

Alternatively, increased connectivity could be related to other mechanisms, such as neuroinflammation processes - which might modulate functional connectivity (Passamonti et al., 2019), or tau accumulation (see below) (Adams et al., 2019; Franzmeier et al., 2020).

### 4.3. MTL-PM decreased and MTL-AT increased connectivity are interrelated

Our findings suggest a relationship between increased hippocampus-AT connectivity and decreased hippocampus-PM network connectivity. This association suggests that decreased MTL-PM and increased MTL-AT connectivity do not occur independently but

that there are underpinned by a common mechanism that affects both AT and PM networks simultaneously. The evaluation of the link between MTL-PM decreased and MTL-AT increased connectivity mirrors the network failure quotient made available in ADNI, which reflects a ratio of increased and decreased connectivity capturing network failure in response to amyloid and tau pathologies (Jones et al., 2017, 2016; Wiepert et al., 2017). This is also in line with a recent model proposing that the disconnection between the MTL and the PM network causes intra-MTL hyperconnectivity (Pasquini et al., 2019). This model is supported by studies showing associations between hippocampo-cortical disconnection and increased local hippocampus connectivity in healthy older adults and Alzheimer's disease patients (Harrison et al., 2019; Pasquini et al., 2015). Going further, we suggest that increased intra-MTL connectivity, possibly resulting from the functional disconnection of the hippocampus from the PM network, extends to increased MTL-AT network connectivity as the disease progresses. The relative preservation of the anterior-temporal network in Alzheimer's disease could explain that hyperconnectivity targets the anterior-temporal, but not the posterior-medial network (Buckner et al., 2008). The interaction between the AT and PM hippocampal networks thus appears to be a key mechanism in the pathophysiology and the clinical symptoms of Alzheimer's disease, and to be measurable over time. This highlights the sensitivity, as well as the clinical relevance, of this measure. Although the MTL functional connectivity changes might not be useful to monitor Alzheimer's disease pathology itself (i.e. the amount of amyloid and tau deposition), it might be useful to assess to which extent Alzheimer's disease pathology alters brain network integrity, both at preclinical and clinical stages of the disease. As such, MTL connectivity changes could be useful in clinical trials to track the progression of the disease, notably to stress the effect of a treatment, to help with the differential diagnosis and/or to inform about the disease prognosis. However, in order to use such

MTL connectivity biomarker at an individual level, harmonization across techniques and countries, as well as validation in terms of sensibility, specificity and classification accuracy (through ROC curves) across the whole Alzheimer's disease spectrum would be required. Future works are needed to determine the usefulness of AT/PM hippocampal network connectivity for early and differential diagnosis, prognosis, and to track the progression of the disease in clinical trials. Our study also points to the AT and PM networks as potential relevant targets for future non-invasive neuromodulation therapies in Alzheimer's disease.

#### 4.4. MTL-PM decreased and MTL-AT increased connectivity differentially overlap with regions of highest tau and amyloid- $\beta$ deposition

The overlap between our connectivity results with amyloid and tau masks showed that MTL-PM connectivity decrease overlapped with amyloid and tau pathologies while MTL-AT connectivity increase was only found in regions of highest tau load.

That clusters with decreased MTL-PM connectivity co-localized with both regions of highest tau and highest amyloid- $\beta$  deposition reinforces the view of a deleterious role of amyloid- $\beta$  pathology in MTL-PM disconnection (Pasquini et al., 2019) and further suggests that tau might also be involved in this disconnection. On the other hand, we found clusters with increased intra-MTL and MTL-AT connectivity to co-localize with regions of highest tau only, which is consistent with previous report showing that tau preferentially affects the AT compared to the PM network (X. Chen et al., 2021; Maass et al., 2019; Pereira et al., 2019). This suggests that increased connectivity is particularly associated with the presence of local tau deposition and/or could not occur in regions of highest amyloid deposition. This could be either related to an aberrant hyperexcitability associated with tau-induced disruption of inhibitory synapses (Shimojo et al., 2020), or to

a compensatory mechanism in response to neural loss associated with tau pathology. Taken together, this suggests that MTL-PM decreased versus MTL-AT increased connectivity could reflect the fact that amyloid- $\beta$  and tau burden differentially affects the PM and AT networks (X. Chen et al., 2021; Maass et al., 2019; Pereira et al., 2019).

#### 4.5. Limitations

This study has several limitations. First, the sample size of the patient group at follow-up was relatively small. In addition, our group of patients merged individuals at different clinical stages of the Alzheimer's continuum (MCI and dementia). Future longitudinal studies separating the different stages, subjective cognitive decline, MCI and dementia, with larger sample sizes are needed to capture the full temporal dynamic of increased and decreased MTL connectivity in Alzheimer's disease and the relationship with cognitive performance. Second, as we were looking for subtle differences across-groups and longitudinally, we used a cluster-level corrected threshold with Monte-Carlo simulation which is less rigorous than the non-parametric FWE-corrected approach. Five out of 8 of our results however survived non parametric permutation testing, thresholded using TFCE and corrected for FWE at  $P < 0.05$ , demonstrating their robustness. The results that did not survive this threshold would need replication in independent cohorts. Third, the absence of tau-PET assessment is also a limitation in this study. Indeed, it would have been useful both to further characterize the population according to the ATN framework (Jack et al., 2018-4), and to assess the relationship between MTL-AT/PM connectivity changes and tau pathology, as highlighted in recent studies (X. Chen et al., 2021; Maass et al., 2019). To tackle the absence of tau-PET assessment, we used publicly available data from the study of La Joie et al, (La Joie et al., 2021) and overlapped our connectivity results with a mask reflecting the pattern of tau deposition in patients with Alzheimer's disease.

Fourth, assessment of executive functions was limited as the scores used to define the composite executive score did not allow to encompass all aspects of this cognitive function (i.e., planification, abstract reasoning, task shifting, conflict monitoring and/or inhibition). Future studies using more complete and specific measures of cognitive functions are needed to further investigate the relationship between MTL-AT/PM connectivity and cognition in MCI and AD patients.

#### 4.6. Conclusion

In summary, this is the first study to provide a full picture of the MTL subregion functional connectivity with both cross-sectional and longitudinal analyses in amyloid- $\beta$  positive patients on the Alzheimer's continuum. We show, consistently with previous studies, that decreases specifically affect the functional connectivity between the hippocampus and the PM network, while increases mainly occur within the MTL and in the AT network. Moreover, we show for the first-time changes in the MTL connectivity over time within both the AT and the PM networks (with increased MTL-AT and decreased MTL-PM connectivity) in Alzheimer's disease. Another novel finding of this paper is that MTL-PM connectivity decreases and MTL-AT connectivity increases are two interrelated mechanisms. Importantly, we found that both MTL-PM and MTL-AT changes are associated with Alzheimer's disease-related cognitive decline. Further longitudinal studies, also including neuroinflammation and tau brain measures, are needed to better understand the dynamic and underlying mechanisms of these decreased and increased connectivity processes, as well as their links with cognitive deficits throughout the clinical spectrum of Alzheimer's disease, from subjective cognitive decline to dementia.

## 5. Acknowledgements

---

We would like to warmly thank the patients and healthy volunteers of the IMAP study. We are also grateful to C. André, E. Arenaza-Urquijo, A. Bejanin, A. Chocat, A. Cognet, J. Dayan, M. Delarue, B. Desgranges, S. Egret, F. Felisatti, M. Fouquet, M. Gaubert, J. Gonneaud, E. Kuhn, R. La Joie, M. Leblond, A. Manrique, K. Mevel, F. Mézenge, I. Moulinet, J. Mutlu, V. Ourry, L. Paly, A. Pélerin, A. Perrotin, A. Quillard, G. Rauchs, C. Schupp, C. Tomadesso, E. Touron, F. Viader, N. Villain, C. Ware and the Cyceron staff members for their help with data acquisition. We also thank Renaud la Joie and Gil D. Rabinovici for making available tau-PET data from their study as well as the public repository NeuroVault.

This work was supported by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRCN 2011-A01493-38 and PHRCN 2012 12-006-0347), the Agence Nationale de la Recherche (ANR LONGVIE 2007), Fondation Plan Alzheimer (Alzheimer Plan 2008-2012), Association France Alzheimer et maladies apparentées AAP 2013, the Région Basse Normandie and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) and the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696).

## 6. Authors Contributions

---

SD, FE, DV, VdLS and GC contributed to the conception and design of the study; SD, RdF, BL, GP, and ND contributed to the acquisition and analysis of data; SD, RdF, BL, MV, VdLS and GC contributed to drafting the text or preparing the figures.

## 7. Potential conflicts of interest

---

The authors report no competing interests.

## 8. Data availability

---

Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request.

## 9. References

---

- Adams, J. N., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., & Jagust, W. J. (2019). Cortical tau deposition follows patterns of entorhinal functional connectivity in aging. *ELife*, *8*, e49132.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 270–279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Allen, G., Barnard, H., McColl, R., Hester, A. L., Fields, J. A., Weiner, M. F., ... Cullum, C. M. (2007). Reduced Hippocampal Functional Connectivity in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, *64*(10), 1482–1487. doi:10.1001/archneur.64.10.1482
- Berron, D., Neumann, K., Maass, A., Schütze, H., Fliessbach, K., Kiven, V., ... Düzel, E. (2018). Age-related functional changes in domain-specific medial temporal lobe pathways. *Neurobiology of Aging*, *65*, 86–97. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.030
- Berron, D., van Westen, D., Ossenkoppele, R., Strandberg, O., & Hansson, O. (2020). Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *143*(4), 1233–1248. doi:10.1093/brain/awaa068
- Binney, R. J., Embleton, K. V., Jefferies, E., Parker, G. J. M., & Ralph, M. A. L. (2010). The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral Cortex*, *20*(11), 2728–2738. doi:10.1093/cercor/bhq019



Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. doi:10.1196/annals.1440.011

Cai, L., Wei, X., Liu, J., Zhu, L., Wang, J., Deng, B., ... Wang, R. (2020). Functional Integration and Segregation in Multiplex Brain Networks for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 51. doi:10.3389/fnins.2020.00051

Cassady, K. E., Adams, J. N., Chen, X., Maass, A., Harrison, T. M., Landau, S., ... Jagust, W. (2021). Alzheimer's Pathology Is Associated with Dedifferentiation of Intrinsic Functional Memory Networks in Aging. *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhab122

Chan, D., Fox, N. C., Scahill, R. I., Crum, W. R., Whitwell, J. L., Leschziner, G., ... Rossor, M. N. (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 49(4), 433–442. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11310620>

Chen, J., Duan, X., Shu, H., Wang, Z., Long, Z., Liu, D., ... Zhang, Z. (2016). Differential contributions of subregions of medial temporal lobe to memory system in amnesic mild cognitive impairment: insights from fMRI study. *Scientific Reports*, 6. doi:10.1038/srep26148

Chen, X., Cassady, K. E., Adams, J. N., Harrison, T. M., Baker, S. L., & Jagust, W. J. (2021). Regional Tau Effects on Prospective Cognitive Change in Cognitively Normal Older Adults. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 41(2), 366–375. doi:10.1523/JNEUROSCI.2111-20.2020

Chételat, G., Fouquet, M., Kalpouzos, G., Denghien, I., De la Sayette, V., Viader, F., ... Desgranges, B. (2008). Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based

morphometry. *Neuropsychologia*, 46(6), 1721–1731.

doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.037

Cooper, R. A., & Ritchey, M. (2019). Cortico-hippocampal network connections support the multidimensional quality of episodic memory. *ELife*, 8, e45591. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30900990>

Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research, an International Journal*, 29(3), 162–173. doi:10.1006/cbmr.1996.0014

Cox, Robert W., Chen, G., Glen, D. R., Reynolds, R. C., & Taylor, P. A. (2017). FMRI Clustering in AFNI: False-Positive Rates Redux. *Brain Connectivity*, 7(3), 152–171. doi:10.1089/brain.2016.0475

Crossley, N. A., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P. T., McGuire, P., & Bullmore, E. T. (2014). The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 8), 2382–2395. doi:10.1093/brain/awu132

Damoiseaux, J. S., Prater, K. E., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2012). Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 828.e19-30. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.024

Das, S. R., Pluta, J., Mancuso, L., Kliot, D., Orozco, S., Dickerson, B. C., ... Wolk, D. A. (2013-1). Increased Functional Connectivity within Medial Temporal Lobe in Mild Cognitive Impairment. *Hippocampus*, 23(1), 1–6. doi:10.1002/hipo.22051

Das, S. R., Pluta, J., Mancuso, L., Kliot, D., Yushkevich, P. A., & A. Wolk, D. (2015-1). Anterior and Posterior MTL Networks in Aging and MCI. *Neurobiology of Aging*, 36(0 1), S141-S150.e1. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.041

DeKosky, S. T., Ikonomic, M. D., Styren, S. D., Beckett, L., Wisniewski, S., Bennett, D. A., ... Mufson, E. J. (2002). Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *51*(2), 145–155. doi:10.1002/ana.10069

Dillen, K. N. H., Jacobs, H. I. L., Kukolja, J., Richter, N., von Reutern, B., Onur, Ö. A., ... Fink, G. R. (2017). Functional Disintegration of the Default Mode Network in Prodromal Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *59*(1), 169–187. doi:10.3233/JAD-161120

Franzmeier, N., Neitzel, J., Rubinski, A., Smith, R., Strandberg, O., Ossenkoppele, R., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2020). Functional brain architecture is associated with the rate of tau accumulation in Alzheimer's disease. *Nature Communications*, *11*(1), 347. doi:10.1038/s41467-019-14159-1

Gour, N., Ranjeva, J.-P., Ceccaldi, M., Confort-Gouny, S., Barbeau, E., Soulier, E., ... Felician, O. (2011). Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *NeuroImage*, *58*(2), 687–697. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.090

Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(13), 4637–4642. doi:10.1073/pnas.0308627101

Harrison, T. M., Maass, A., Adams, J. N., Du, R., Baker, S. L., & Jagust, W. J. (2019). Tau deposition is associated with functional isolation of the hippocampus in aging. *Nature Communications*, *10*(1), 4900. doi:10.1038/s41467-019-12921-z

Hillary, F. G., & Grafman, J. H. (2017). Injured Brains and Adaptive Networks: The Benefits and Costs of Hyperconnectivity. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(5), 385–401. doi:10.1016/j.tics.2017.03.003

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Sperling, R. (2018-4). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018

Joie, R. L., Perrotin, A., & Barré, L. (2018). Region-Specific Hierarchy between Atrophy, Hypometabolism, and  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) Load in Alzheimer's Disease Dementia. *J. Neurosci*, 2012;32(46):16265–16273.

Jones, D. T., Graff-Radford, J., Lowe, V. J., Wiste, H. J., Gunter, J. L., Senjem, M. L., ... Jack, C. R., Jr. (2017). Tau, amyloid, and cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 97, 143–159. doi:10.1016/j.cortex.2017.09.018

Jones, D. T., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Graff-Radford, J., Vemuri, P., Boeve, B. F., ... Jack, C. R. (2016). Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*, Vol. 139, pp. 547–562. doi:10.1093/brain/awv338

Jung, J. Y., Rice, G. E., & Lambon Ralph, M. A. (2021). The neural bases of resilient semantic system: evidence of variable neuro-displacement in cognitive systems. *Brain Structure & Function*. doi:10.1007/s00429-021-02272-1

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

La Joie, R., Visani, A. V., Lesman-Segev, O. H., Baker, S. L., Edwards, L., Iaccarino, L., ... Rabinovici, G. D. (2021). Association of APOE4 and Clinical Variability in Alzheimer Disease With the Pattern of Tau- and Amyloid-PET. *Neurology*, *96*(5), e650–e661. doi:10.1212/WNL.00000000000011270

La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., ... Chételat, G. (2014). Intrinsic Connectivity Identifies the Hippocampus as a Main Crossroad between Alzheimer's and Semantic Dementia-Targeted Networks. *Neuron*, *81*(6), 1417–1428. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.026

Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, *10*(4), 420–430. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5

Libby, L. A., Ekstrom, A. D., Ragland, J. D., & Ranganath, C. (2012). Differential connectivity of perirhinal and parahippocampal cortices within human hippocampal subregions revealed by high-resolution functional imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(19), 6550–6560. doi:10.1523/JNEUROSCI.3711-11.2012

Maass, A., Berron, D., Harrison, T. M., Adams, J. N., La Joie, R., Baker, S., ... Jagust, W. J. (2019). Alzheimer's pathology targets distinct memory networks in the ageing brain. *Brain: A Journal of Neurology*, *142*(8), 2492–2509. doi:10.1093/brain/awz154

Maass, A., Berron, D., Libby, L. A., Ranganath, C., & Düzel, E. (2015). Functional subregions of the human entorhinal cortex. *ELife*, *4*. doi:10.7554/eLife.06426

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011-5). 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. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005

Mutlu, J., Landeau, B., Gaubert, M., de La Sayette, V., Desgranges, B., & Chételat, G. (2017). Distinct influence of specific versus global connectivity on the different Alzheimer's disease biomarkers. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(12), 3317–3328. doi:10.1093/brain/awx279

Myers, N., Pasquini, L., Göttler, J., Grimmer, T., Koch, K., Ortner, M., ... Sorg, C. (2014). Within-patient correspondence of amyloid- $\beta$  and intrinsic network connectivity in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(7), 2052–2064. doi:10.1093/brain/awu103

Pasquini, L., Rahmani, F., Maleki-Balajoo, S., La Joie, R., Zarei, M., Sorg, C., ... Tahmasian, M. (2019). Medial temporal lobe disconnection and hyperexcitability across Alzheimer's disease stages. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 3(1), 103–112. doi:10.3233/ADR-190121

Pasquini, L., Scherr, M., Tahmasian, M., Meng, C., Myers, N. E., Ortner, M., ... Sorg, C. (2015). Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(5), 475–484. doi:10.1016/j.jalz.2014.02.007

Pasquini, L., Scherr, M., Tahmasian, M., Myers, N. E., Ortner, M., Kurz, A., ... Sorg, C. (2016). Increased Intrinsic Activity of Medial-Temporal Lobe Subregions is Associated with Decreased Cortical Thickness of Medial-Parietal Areas in Patients with Alzheimer's Disease Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 51(1), 313–326. doi:10.3233/JAD-150823

Passamonti, L., Tsvetanov, K. A., Jones, P. S., Bevan-Jones, W. R., Arnold, R., Borchert, R. J., ... Rowe, J. B. (2019). Neuroinflammation and Functional Connectivity in Alzheimer's

Disease: Interactive Influences on Cognitive Performance. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 39(36), 7218–7226. doi:10.1523/JNEUROSCI.2574-18.2019

Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(12), 976–987. doi:10.1038/nrn2277

Pereira, J. B., Ossenkoppele, R., Palmqvist, S., Strandberg, T. O., Smith, R., Westman, E., & Hansson, O. (2019). Amyloid and tau accumulate across distinct spatial networks and are differentially associated with brain connectivity. *ELife*, 8. doi:10.7554/eLife.50830

Ranganath, C., Heller, A., Cohen, M. X., Brozinsky, C. J., & Rissman, J. (2005). Functional connectivity with the hippocampus during successful memory formation. *Hippocampus*, 15(8), 997–1005. doi:10.1002/hipo.20141

Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(10), 713–726. doi:10.1038/nrn3338

Salami, A., Wåhlin, A., Kaboodvand, N., Lundquist, A., & Nyberg, L. (2016). Longitudinal Evidence for Dissociation of Anterior and Posterior MTL Resting-State Connectivity in Aging: Links to Perfusion and Memory. *Cerebral Cortex*, 26(10), 3953–3963. doi:10.1093/cercor/bhw233

Schultz, H., Sommer, T., & Peters, J. (2012). Direct Evidence for Domain-Sensitive Functional Subregions in Human Entorhinal Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(14), 4716–4723. doi:10.1523/JNEUROSCI.5126-11.2012

Sheng, C., Xia, M., Yu, H., Huang, Y., Lu, Y., Liu, F., ... Han, Y. (2017). Abnormal global functional network connectivity and its relationship to medial temporal atrophy in

patients with amnesic mild cognitive impairment. *PloS One*, 12(6), e0179823.

doi:10.1371/journal.pone.0179823

Shimojo, M., Takuwa, H., Takado, Y., Tokunaga, M., Tsukamoto, S., Minatohara, K., ... Higuchi, M. (2020). Selective Disruption of Inhibitory Synapses Leading to Neuronal Hyperexcitability at an Early Stage of Tau Pathogenesis in a Mouse Model. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(17), 3491–3501.

doi:10.1523/JNEUROSCI.2880-19.2020

T, N. S., Kv, H., & Ni, Z. J. (2018). Functional topography of the human entorhinal cortex. *Elife*, 2015;4:e06738.

Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1083–1094. doi:10.1162/jocn.2009.21309

Wang, L., Laviolette, P., O'Keefe, K., Putcha, D., Bakkour, A., Van Dijk, K. R. A., ... Sperling, R. A. (2010). Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *NeuroImage*, 51(2), 910–917. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.046

Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., ... Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *NeuroImage*, 31(2), 496–504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.033

Warren, K. N., Hermiller, M. S., Nilakantan, A. S., & Voss, J. L. (2019). Stimulating the hippocampal posterior-medial network enhances task-dependent connectivity and memory. *ELife*, 8, e49458. doi:10.7554/eLife.49458

Wiepert, D. A., Lowe, V. J., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Graff-Radford, J., Petersen, R. C., ... Jones, D. T. (2017). A robust biomarker of large-scale network failure in Alzheimer's



disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 6, 152–161.

doi:10.1016/j.dadm.2017.01.004

Zhou, Y., Dougherty, J. H., Hubner, K. F., Bai, B., Cannon, R. L., & Hutson, R. K. (2008).

Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the*

*Alzheimer's Association*, 4(4), 265–270. doi:10.1016/j.jalz.2008.04.006

Zhuo, J., Fan, L., Liu, Y., Zhang, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2016). Connectivity Profiles Reveal a

Transition Subarea in the Parahippocampal Region That Integrates the Anterior

Temporal–Posterior Medial Systems. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of*

*the Society for Neuroscience*, 36(9), 2782–2795. doi:10.1523/JNEUROSCI.1975-15.2016

### 3.3. ETUDE II : DYNAMIC FUNCTIONAL CONNECTIVITY PATTERNS ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE RISK

Cette étude est en révision dans la revue *Alzheimer's & Dementia* et a été présentée à l'*Alzheimer's Association International Conference 2021*.

La première étude a permis de souligner la place importante des dégradations de la connectivité fonctionnelle de certains réseaux cérébraux au cours de la maladie d'Alzheimer.

Il semble donc important de déterminer si certains facteurs ont un impact sur la connectivité fonctionnelle, avant même l'apparition de la maladie.

#### Contexte

Plusieurs facteurs sont connus pour augmenter ou au contraire diminuer le risque de maladie d'Alzheimer. D'un côté, les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, diabète, hypercholestérolémie, obésité, tabagisme, sédentarité), et psycho-affectifs (dépression) augmentent le risque de la maladie, tandis que le haut niveau d'éducation, l'activité physique, sociale et cognitive protègent au contraire contre la maladie. Alors que ces facteurs jouent un rôle important dans le risque de développer une maladie d'Alzheimer, leur impact sur la connectivité cérébrale est très peu connu et difficile à mettre en évidence avec l'analyse « statique » de la connectivité. La prise en compte de la dimension temporelle de la connectivité fonctionnelle, en plus de la dimension spatiale, au travers de l'analyse de la connectivité « dynamique » offre une nouvelle perspective pour caractériser les liens entre les facteurs de risque ou au contraire protecteurs et la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le lien entre la connectivité dynamique des trois principaux réseaux cérébraux impliqués dans les processus cognitifs (réseau du mode par défaut ou « DMN », de la salience et du contrôle exécutif) et les facteurs de risque ou protecteurs de la maladie d'Alzheimer. L'objectif secondaire est d'établir le lien entre la connectivité dynamique de ces réseaux et les marqueurs cognitifs et d'imagerie de la maladie (charge amyloïde, perfusion cérébrale et volume hippocampique).

## Méthode

Cent vingt-sept sujets âgés cognitivement sains issus de l'étude Age-Well ont été inclus. Les participants ont réalisé une IRM fonctionnelle de repos permettant d'extraire les paramètres de connectivité dynamique des réseaux DMN, de la salience et du contrôle exécutif (temps moyen et total passé dans chaque état, et nombre de transitions entre les états). Les facteurs suivants ont été déterminés : glycémie à jeun, indice de masse corporelle, tension artérielle systolique, LDL-cholestérol, tabagisme en paquet-années, consommation moyenne d'alcool par semaine, score de dépression à la *Geriatric Depression Scale*, engagement dans les activités stimulantes au cours de la vie mesurée par le *Lifetime of Experience Questionnaire*, activités cognitives au cours de la vie mesuré par le *Cognitive Activity Questionnaire*, activité physique des 7 derniers jours mesurée par le *Physical Activity Scale for the Elderly*, et présence d'allèle APOE4. Des tests neuropsychologiques permettant de mesurer le score *Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5* (PACC5) ont été effectués. Une TEP couplée au  $^{18}\text{F}$ -florbetapir (avec une acquisition précoce reflétant la perfusion cérébrale et une acquisition tardive reflétant la charge amyloïde cérébrale) ainsi qu'une IRM structurelle permettant de mesurer le volume hippocampique ont également été réalisées.

Deux modèles de régression pas à pas ascendante ont été utilisés, pour établir d'une part l'association entre les paramètres de connectivité dynamique et les facteurs de risque et protecteurs (modèle 1) et d'autre part l'association entre les paramètres de connectivité dynamique et les marqueurs cognitifs et d'imagerie de la maladie (modèle 2).

## Résultats

Les résultats de l'analyse de connectivité dynamique montrent quatre états distincts: un état « faiblement connecté » avec une faible connectivité entre les trois réseaux (DMN, salience, contrôle exécutif) ; un état « salience négativement connecté » avec une connectivité négative entre le réseau de la salience et les autres réseaux ; un état « fortement connecté » avec une connectivité fortement positive entre les trois réseaux et un état « DMN négativement connecté » avec une connectivité négative entre le DMN et les autres réseaux.

Les temps passés dans les états « faiblement connectés » et « salience négativement connecté » étaient associés à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer (faible activité cognitive au cours de la vie, taux de LDL-cholestérol élevé, tension artérielle systolique élevée, score de dépression élevé ou indice de masse corporelle (IMC) bas). A l'inverse, les temps passés dans les états « fortement connectés » et « DMN négativement connectés » étaient associés à une diminution du risque de maladie d'Alzheimer (score PACC5 élevé, forte activité cognitive et stimulante au cours de la vie, IMC élevé et/ou taux de low-density lipoprotein (LDL)-cholestérol bas). En revanche, les biomarqueurs d'imagerie (charge amyloïde, perfusion cérébrale et volume hippocampique) n'étaient pas associés aux temps passés dans les différents états. Enfin, un faible nombre de transitions entre états

était associé à une hypoperfusion cérébrale dans les régions typiquement atteintes dans la maladie d'Alzheimer.

## Conclusion

Cette étude montre pour la première fois un lien entre différents facteurs de risque ou protecteurs de la maladie d'Alzheimer et le temps passé dans différents états de connectivité fonctionnelle. Elle montre également que le nombre de transitions entre états de connectivité représente un biomarqueur précoce de la neurodégénérescence liée à la maladie d'Alzheimer. Ces éléments suggèrent que la réserve cognitive pourrait être sous-tendue par des modifications de la connectivité dynamique.

# Dynamic functional connectivity patterns associated with Alzheimer's disease risk

Sophie Dautricourt (a,b), Julie Gonneaud\* (a), Brigitte Landeau\* (a), Vince D. Calhoun (c), Robin de Flores (a), Géraldine Poisnel (a), Salma Bougacha (a), Valentin Ourry (a,d), Edelweiss Touron (a), Elizabeth Kuhn (a), Harriet Demintz-King (e), Natalie L. Marchant (e), Denis Vivien (a), Vincent de la Sayette (b,d), Antoine Lutz (f), Gaël Chételat (a), for the Medit-Ageing Research Group \* These authors contributed equally to this work

(a) Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

(b) University Hospital, Neurology Department, Caen, France

(c) Tri-institutional Center for Translational Research in Neuroimaging and Data Science (TReNDS), Georgia State University, Georgia Institute of Technology, Emory University, Atlanta, Georgia, USA

(d) Inserm U1077, Caen-Normandie University, École Pratique des Hautes Études, Caen, France

(e) Division of Psychiatry, Faculty of Brain Sciences, University College London, 6th Floor, Maple House, 149 Tottenham Court Road, London, W1T7NF, UK

(f) Lyon Neuroscience Research Center INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Lyon University, Lyon, France

**Corresponding author:**

Gaël Chételat  
INSERM U1237 - PhIND  
GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel - BP 5229  
14 074 CAEN Cedex FRANCE  
tel: +332 3147 0173; +332 3147 0106  
email: chetelat@cyceron.fr

# Abstract

---

## Background

This study assesses the relationships between dynamic functional network connectivity (DFNC) and Alzheimer's disease (AD) risk.

## Methods

DFNC of the default-mode (DMN), salience (SN) and executive control networks was assessed in 127 cognitively unimpaired older adults. Stepwise regressions were performed with AD risk and protective factors and biomarkers as predictors of DFNC.

## Results

Associations were found between times spent in i) a "weakly connected" state and lower cognitive activity and higher LDL-cholesterol; ii) a "SN-negatively connected" state and higher blood pressure, higher depression score and lower Body Mass Index (BMI) ; iii) a "strongly connected" state and higher cognitive activity, Preclinical Alzheimer's cognitive composite-5 score and BMI; and iv) a "DMN-negatively connected" state and higher engagement in stimulating activities and lower LDL-cholesterol and blood pressure. Lower number of state transitions was associated with lower brain perfusion.

## Discussion

DFNC states are differentially associated with AD risk and could underlie reserve.



**Key words:** Dynamic functional network connectivity; Sliding window analysis; Alzheimer's disease risk; Cognition; Cognitive reserve; Lifestyle; Cardiovascular risk factors

**Abbreviations:** AD: Alzheimer's Disease; BMI: Body Mass Index; CAQ: Cognitive Activity Questionnaire; DFNC: Dynamic functional network connectivity; DMN: Default mode network; ECN: Executive control network; GDS: Geriatric Depression Scale; LEQ: Lifetime of Experiences Questionnaire; SN: Salience network; PACC5: Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5; PASE: Physical Activity Scale for the Elderly

# 1. Introduction

---

There is increasing evidence that several modifiable risk and protective factors play a key role in the development of Alzheimer's disease (AD) and they are the main target of prevention interventions (Livingston et al., 2020; X.-X. Zhang et al., 2021). The main modifiable AD risk factors include cardiovascular factors (such as hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, alcohol consumption, smoking and physical inactivity), lifestyle factors (such as social contact, cognitive and physical exercise) and psycho-affective factors (such as depression) (Livingston et al., 2020; X.-X. Zhang et al., 2021). The impact of these factors is considerable as their modification could allow to prevent or delay of up to 40% of dementias (Livingston et al., 2020).

Those risk and protective factors are thought to modulate cognitive reserve, possibly through their impact on the integrity and efficiency of functional brain networks (Stern, 2012). Previous functional connectivity studies still mostly rely on static resting-state functional connectivity, which is based on the assumption that functional connectivity is temporally static throughout the measurement period. Dynamic functional network connectivity (DFNC) recently emerged as a powerful technique to assess changes in functional connectivity over a short period of time, allowing investigation of the fluctuation of brain network interactions (Allen et al., 2014-3; Vince D. Calhoun, Miller, Pearlson, & Adali, 2014). The assessment of DFNC can improve characterization and understanding of brain function by showing how the brain transits between different connectivity configurations (hereby named "states"), corresponding to distinct connectivity patterns reoccurring over short periods of time (Allen et al., 2014-3; Vince D.

Calhoun et al., 2014). However, it is currently unknown whether AD risk and protective factors are associated with changes in DFNC.

Recent studies reported altered DFNC across the AD continuum, from subjective cognitive decline to dementia (Córdova-Palomera et al., 2017; Fu et al., 2019; Y. Gu et al., 2020; Schumacher et al., 2019). Notably, the default mode network (DMN), salience network (SN) and executive control network (ECN) are three large-scale brain networks involved in cognitive functions (Menon, 2011) which are particularly vulnerable to AD (Buckley et al., 2017). Investigating the relationships between DFNC of the DMN, SN and ECN, and AD risk and protective factors, is thus a promising way to assess whether inter-individual variability in functional brain organization could be linked with the risk of developing AD. The main objective of this study was to investigate the relationships between DFNC of the DMN, SN and ECN on the one hand, and AD risk and protective factors on the other hand, in cognitively unimpaired older adults. As secondary objectives we also assessed the links between DFNC of the DMN, SN and ECN and AD cognitive and neuroimaging markers (Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite score, amyloid burden, brain perfusion and hippocampal volume).

We hypothesize that the time spent in specific connectivity states would be associated with higher risk for AD, while that the time spent in other states would be associated with lower risk for AD.

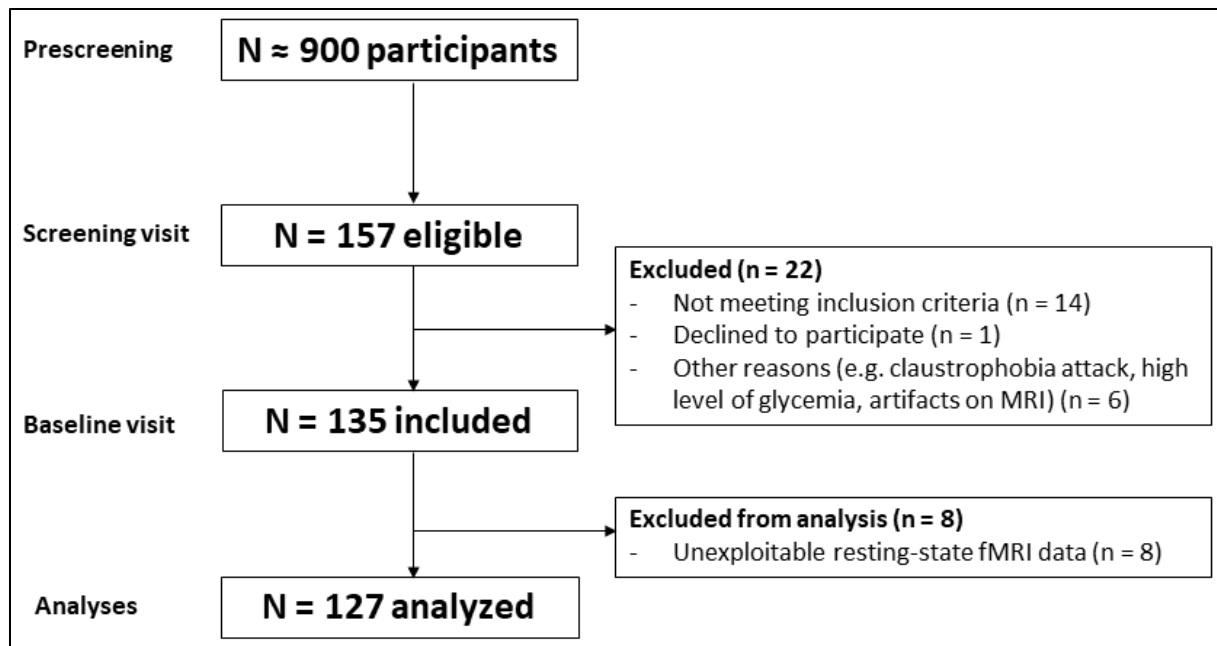
## 2. Methods

---

### 2.1. Participants

We included baseline data from 127 cognitively unimpaired older adults from the Age-Well randomized controlled trial (RCT) of the Medit-Ageing European project, detailed in a previous publication (Poissnel et al., 2018) (**Figure 1**). Participants were recruited from the general population, aged over 65 years old, native French speakers, retired for at least one year, had completed at least 7 years of education, and performed within the normal range on standardized cognitive tests. Main exclusion criteria were: (i) any contraindication to MRI or PET scanning; (ii) evidence of a major neurological or psychiatric disorder, including alcohol or drug abuse; (iii) history of cerebrovascular disease; (iv) presence of a chronic disease or acute unstable illness, and (v) current or recent medication that may interfere with cognitive functioning.

All participants gave their written informed consent prior to the examinations, and the Age-Well RCT was approved by local ethics committee (CPP Nord-Ouest III, Caen; trial registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819).



**Figure 1 - Flow chart.**

## 2.2. Neuropsychological assessment

The Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite (PACC5) (Papp, Rentz, Orlovsky, Sperling, & Mormino, 2017) was computed for each participant. The PACC5 is a global cognitive composite score sensitive to detecting preclinical AD-related cognitive decline (Papp et al., 2017). It comprises 5 tests that assess multiple domains affected early in AD including global cognition, episodic memory, executive functions and semantic processing (detailed in the [Supplementary Methods](#)).

## 2.3. Alzheimer's disease risk and protective factors

Cardiovascular, psycho-affective, lifestyle and genetic risk and protective factors for AD were selected based on existing evidence from the literature (Livingston et al., 2020; X.-X. Zhang et al., 2021) and are described in the [Table 1](#). Variables were treated as risk factors if higher values equate to higher risk for AD, and protective factors if higher values equate to lower risk for AD. It should be noted that i) hypertension have been consistently shown to be associated with AD risk at mid-life but have an unclear association at late-life, as

both hypertension or declining blood pressure have been associated with increased AD risk (McGrath et al., 2017; Walker et al., 2019); ii) high BMI in late-life has been found to be protective against dementia (as opposed to high BMI in mid-life) (Hughes, Borenstein, Schofield, Wu, & Larson, 2009; Tolppanen et al., 2014). Among lifestyle factors, three questionnaires were used:

- The Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ) is a self-reported questionnaire measuring engagement in stimulating activities (e.g., education, occupation, leisure, social and physical activities) across different life periods: early-life (13–30 years), mid-life (30–65 years) and late-life (from 65 years to present date). For each participant, we calculated three sub-scores of the LEQ referred to as early-life LEQ, mid-life LEQ and late-life LEQ (Valenzuela & Sachdev, 2007).
- The Cognitive Activity Questionnaire (CAQ) is a self-reported questionnaire assessing cognitive activities across different life periods: early-life (18 years), mid-life (40 years), and current period (i.e. late-life) (note: it also comprises assessment for childhood which was not used for this study). For each participant, we calculated three sub-scores referred to as early-life CAQ, mid-life CAQ and late-life CAQ (R. Wilson, Barnes, & Bennett, 2003).
- The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) is a self-reported questionnaire assessing leisure, household and occupational activities during the 7 past days, specifically designed for subjects over 65 years old (Washburn, Smith, Jette, & Janney, 1993).

**Table 1 - AD risk and protective factors assessed in this study**

Risk or protective factor	Measure	Relation with AD risk
<b>Clinical factors</b>		
Diabetes	Fasting blood sugar (g/L)	higher value = higher risk
Obesity	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	higher value = lower risk
Hypertension	Mean of 3 consecutive measures of systolic blood pressure (mmHg)	higher value = higher risk
Hypercholesterolemia	LDL-cholesterol (mmol/l)	higher value = higher risk
Depressive symptoms	Geriatric Depression Scale total score [21]	higher value = higher risk
<b>Lifestyle factors</b>		
Engagement in stimulating activities across the lifespan (educational, occupational, leisure, social and physical activities)	Lifetime of Experiences Questionnaire sub-scores in early-life, mid-life and late-life [18]	higher value = lower risk
Cognitive activity across the lifespan	Cognitive Activity Questionnaire sub-scores in early-life, mid-life and late-life [19]	higher value = lower risk
Physical activity in the past 7 days	Physical Activity Scale for the Elderly total score [20]	higher value = lower risk
Smoking	Number of pack year	higher value = higher risk
Excessive alcohol consumption	Averaged number of unit per week	higher value = higher risk
<b>Genetic factors</b>		
APOE4 genotype	Number of APOE4 alleles	≥ 1 APOE4 allele = higher risk

*BMI = Body Mass Index; LDL = Low-density lipoprotein; APOE4 = Apolipoprotein e4*

## 2.4. Neuroimaging acquisition

All participants were scanned at Cyceron Center (Caen, France) on the same MRI (Philips Achieva 3.0T) and PET (Discovery RX VCT 64 PET-CT, General Electric Healthcare)

scanners. Resting-state functional volumes were obtained using an interleaved 2D T2\* SENSE EPI sequence. T1-weighted MRI, early and late Florbetapir-PET scans were used to measure AD brain biomarkers, including hippocampal volume, brain perfusion and amyloid burden, respectively. Neuroimaging acquisition has previously been published (André et al., 2020) and is detailed in the [Supplementary Methods](#).

## 2.5. Neuroimaging data preprocessing

### 2.5.1. Preprocessing of resting state functional MRI

Resting-state functional MRI (fMRI) data were processed with artifact detection with the TSDiffAna routine, slice timing correction, realignment to the first volume, and spatial normalization within the native space. Echo planar imaging (EPI) volumes were then co-registered to the corresponding T1-weighted MRI images, normalized to the MNI space by applying the normalization parameters derived from the T1-weighted MRI, and smoothed with a 4 mm full-width at half-maximum Gaussian kernel. Further details are provided in the [Supplementary Methods](#).

### 2.5.2. PET preprocessing

Partial volume effects (PVE)-corrected and normalized early Florbetapir-PET images were used to extract the cerebral blood flow standardized uptake value ratio (SUVr), reflecting brain perfusion using a predetermined neocortical mask including the posterior cingulate and temporoparietal regions (Besson et al., 2015). PVE-corrected and normalized late Florbetapir-PET images were used to extract the global cortical amyloid SUVr, using a predetermined neocortical mask, including the entire grey matter, except the cerebellum, occipital and sensory motor cortices, hippocampi, amygdala and basal nuclei (Besson et al., 2015). Further details are provided in the [Supplementary Methods](#).



### 2.5.3. MRI preprocessing

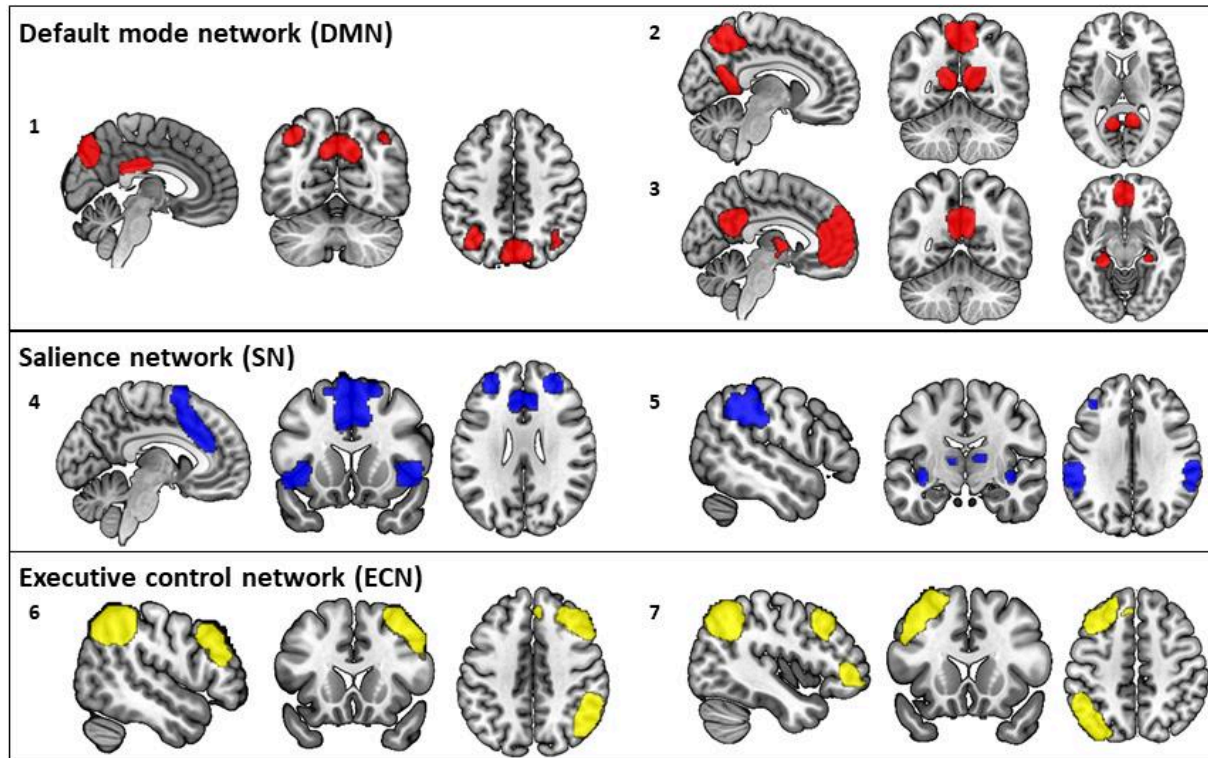
MRI-T1 data were segmented with FLAIR, normalized to MNI template, modulated using the SPM12 segmentation procedure

(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) and smoothed with an 8 mm full-width at half-maximum Gaussian filter. The hippocampus was automatically segmented on T1 images using the ASHS-T1 pipeline (<https://sites.google.com/view/ashs-dox/home>) and used to measure the hippocampal volume (Xie et al., 2019) (**Supplementary Methods**).

## 2.6. Identification of intrinsic connectivity network

After data preprocessing, resting state data of all participants were analyzed using fully automated spatially constrained independent component analysis (ICA) (Du & Fan, 2013) as implemented in the GIFT software (V. D. Calhoun et al., 2001) (<http://trendscenter.org/software/gift>). Spatially constrained ICA was performed using an ICA template from an independent cohort (Shirer, Ryali, Rykhlevskaia, Menon, & Greicius, 2012), available to download at [https://findlab.stanford.edu/functional\\_ROIs.html](https://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html) to decompose the data into 30 components. The advantage of using a spatially constrained ICA approach is to enhance robustness to artefacts and noise compared to single-subject ICA denoising and regression-based back-reconstruction (Salman et al., 2019) and also facilitated automated component labelling and sorting. Images were masked with a grey matter mask (described in the **Supplementary Methods**). Among the 30 components, we selected 7 ICA components recapitulating the three intrinsic functional networks most involved in AD-related cognitive decline: the DMN, SN and ECN (Buckley et al., 2017), which are represented in **Figure 2**. Following ICA, each time course was normalized using

z-scaling. Time courses were detrended, despiked using 3Ddespike and filtered by a fifth-order Butterworth low-pass filter with a high-frequency cut-off of 0.15 Hz (Rachakonda, Egolf, Correa, & Calhoun, 2007).



**Figure 2 - Intrinsic connectivity networks.**

*Representation of the seven independent component spatial maps obtained from the fully automated spatially constrained ICA and categorized according to their anatomical and functional properties in three distinct functional networks: the default mode network (in red), salience network (in blue) and executive control network (in yellow).*

## 2.7. Dynamic functional network connectivity

DFNC was estimated using the sliding window approach implemented in the GIFT toolbox (Iraji et al., 2020; Rachakonda et al., 2007), as described in previous publications (Allen et al., 2014-3; Vince D. Calhoun et al., 2014). Resting state data were divided into 262 windows of 18 repetition times (43 sec) size, in steps of one repetition time (2.4 sec). These time windows were convolved with a Gaussian of 7.2 sec ( $r = 3$  repetition times), given that a window length between 30 and 60 sec is suitable to estimate DFNC (Prete,

Bolton, & Van De Ville, 2017). Within each of these windows, we imposed a L1 norm of the precision matrix to promote sparsity. As dynamic functional connectivity analyses are sensitive to movement artefacts, we regressed out the covariates mean framewise translation and rotation. Finally, functional connectivity matrices were transformed into z-scores using Fisher's Z-transformation to stabilize variance prior to further analyses.

## 2.8. Clustering analysis

A k-means clustering was applied (Lloyd, 1982) on window functional connectivity matrices to compute reoccurring functional connectivity patterns across time and subject space (Allen et al., 2014-3; Vince D. Calhoun et al., 2014). Briefly, the optimal number of clusters (referred to as "states") was determined as equal to four ( $k=4$ ), using the elbow criterion. Each window of each subject was then categorized to one of these connectivity states based on the similarity with the cluster centroid (Supplementary Methods).

The following temporal DFNC parameters were then extracted for each subject:

- The mean dwell time for each state (i.e., the mean time the subject spent in each state without switching to another one).
- The total time for each state (i.e., the total fraction of time the subject spent in each state).
- The number of transitions (i.e., the number of times the subject changed states).

## 2.9. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with R studio (version 4.0.3). Our goal was to assess the association between temporal DFNC parameters and AD risk and protective factors as well as AD cognitive and neuroimaging markers. To this aim, forward stepwise regression models were performed using the temporal DFNC parameters as the dependent variables

and either AD risk and protective factors or AD cognitive and neuroimaging markers as predictive variables within two independent models.

In the first model (model 1), for each DFNC parameter, the 15 factors associated with increased or decreased AD risk, (listed in the **Table 1**) were entered in the same model as predictive variables: systolic blood pressure; fasting blood sugar; BMI; low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol; smoking; alcohol consumption; GDS; early-life, mid-life and late-life CAQ; early-life, mid-life, and late-life LEQ; PASE and the APOE4 genotype. All variables were treated as continuous variables (except for the APOE genotype which was dichotomous: e4 carriers versus noncarriers). The model was controlled for age and sex (forced into the model). We did not include the level of education in the model to avoid redundancy as this measure is already included within the early-life LEQ.

In the second model (model 2), for each DFNC parameter, the 4 measures of AD cognitive and neuroimaging markers were entered in the same model as predictive variables: PACC5; amyloid burden; brain perfusion and hippocampal volume; also controlling for age, sex and education (forced into the model). All variables were treated as continuous variables.

For each model, the  $\alpha$  for entry was set at 0.05 and statistical significance was defined as *P* less than 0.05.

All analyses were performed on the entire sample of participants (n=127), considering the time spent in the state as zero if the participant did not visit the state at all. We replicated all analyses only including the participants who visited the state to ensure that the results remained consistent (**Supplementary Results**).

## 2.10. Data availability

Data is available on request following a formal data sharing agreement and approval by the consortium and executive committee. The data sharing request form can be downloaded at <https://silversantestudy.eu/2020/09/25/data-sharing/>.

## 3. RESULTS

### 3.1. Participant characteristics

Participants had a mean age of  $68.9 \pm 3.82$  years old and were composed of 63.8% of women. Participant characteristics are summarized in **Table 2**.

**Table 2 - Demographics, clinical, lifestyle, cognitive, neuroimaging and genetic characteristics**

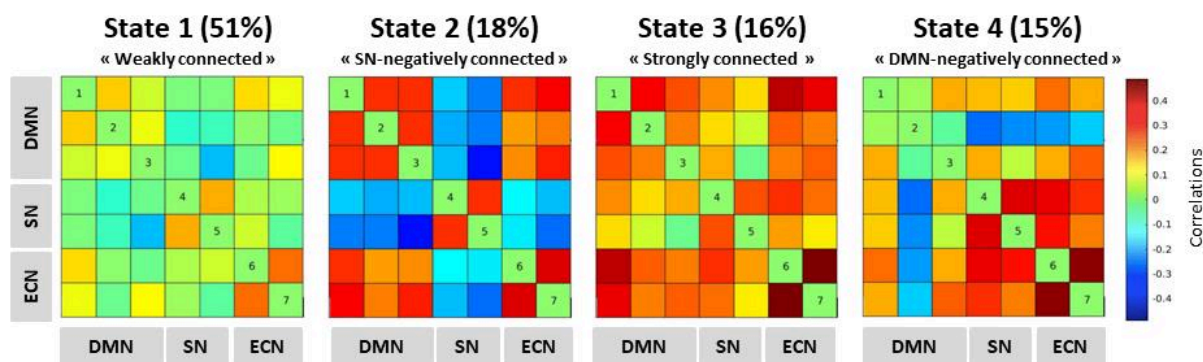
	N = 127			
	mean	sd	min	max
<b>Demographic</b>				
Age (years)	68.9	3.82	65.0	83.0
Sex (% of women)	63.8 %	-	-	-
Education (years)	13.1	3.14	7.0	22.0
<b>Clinical characteristics</b>				
Fasting blood sugar (g/L)	1.0	0.2	0.7	2.1
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.1	4.3	18.1	44.2
Systolic blood pressure (mmHg)	135	20.4	87.7	198
LDL-cholesterol (g/L)	1.6	0.4	0.7	2.8
Depressive symptoms (GDS)	1.3	1.8	0	11
<b>Lifestyle characteristics</b>				
Smoking (pack years)	7.13	12.8	0	75.0
Alcohol consumption (unit per week)	4.7	5.0	0	24.5
Engagement in stimulating activities				
Early-life LEQ	31.2	9.3	10.0	52.8
Mid-life LEQ	38.3	8.5	19.8	65.7
Late-life LEQ	28.1	4.55	17.4	38.4
Cognitive activity				
Early-life CAQ	17.4	3.2	8.0	27.0
Mid-life CAQ	16.9	3.5	5.0	25.0
Late-life CAQ	17.4	3.2	8.0	24.0
Physical activity (PASE)	129.0	60.8	21.5	330.0
<b>Cognition</b>				
PACC5 (z-score)	0.004	0.65	-1.86	1.76
<b>Neuroimaging</b>				
Amyloid load (Late Florbetapir-PET amyloid SUVR)	1.25	0.16	0.99	1.82
Brain perfusion (Early Florbetapir-PET SUVR)	1.01	0.06	0.87	1.20
Hippocampal volume (mm <sup>3</sup> )	2460	249	1740	3150
<b>Genetics</b>				
APOE4 status (% $\geq 1$ allele E4)	26 %	-	-	-

*PACC5 = Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite; LEQ = Lifetime of Experience Questionnaire; CAQ = Cognitive Activity Questionnaire; PASE = Physical Activity Scale for the Elderly; SUVR = standardized uptake value; APOE4 = apolipoprotéine ε4; sd = standard deviation; min = minimum value; max = maximum value*

### 3.2. Dynamic connectivity states

Four states were identified from the DFNC k-mean clustering analysis. The connectivity matrix of each state and its overall frequency (i.e. the total proportion of this state across subjects and acquisition time) are represented in **Figure 3**.

For each state, we found a strong correlation between the mean dwell time and the total time ( $P < 10^{-16}$ ). Moreover, the mean and total times spent in states 3 and 4 were positively correlated (all  $P < 0.003$ ). The mean and total times spent in state 1 were negatively correlated with the mean and total times spent in each other state (all  $P < 0.001$ ). The average number of transitions between states across subjects was  $9 \pm 4$ .



**Figure 3 - Dynamic connectivity states.**

*The four states identified from the DFNC analysis are represented. The color scale indicates positive (red), neutral (green), and negative (blue) connectivity between the ICA components of the DMN, SN and ECN. Numbers 1 to 7 refer to the ICA components represented in Figure 2. State 1 ("weakly connected state"), has a frequency of 51% and is characterized by low (positive or negative) or neutral (zero) connectivity between and within the three networks (DMN, SN, and ECN). This state was visited by 126/127 participants. State 2 ("SN-negatively connected" state) has a frequency of 18% and is characterized by high negative connectivity between the SN and the other networks (DMN*

and ECN), and a strong positive connectivity between the DMN and ECN and within each network. This state was visited by 105/127 participants. State 3 ("strongly connected state") has a frequency of 16% and is characterized by a high positive connectivity between and within the DMN, the SN and the ECN. This state was visited by 94/127 participants. Finally, state 4 ("DMN -negatively connected" state) has a frequency of 15% and is characterized by a high negative connectivity between the ventral DMN and the other networks (SN and ECN) together with a strong positive connectivity between and within the SN and ECN. This state was visited by 78/127 participants. DFNC = Dynamic Functional Network Connectivity; DMN = Default mode network; SN = Salience network; ECN = Executive control network

### 3.3. Association of DFNC parameters with AD risk and protective factors

Results from the stepwise regression showing the AD risk and protective factors associated with the mean and total times spent in each state are provided in **Table 3**, Model 1.

Longer times spent in both states 1 and 2 were associated with increased AD risk (lower early-life and mid-life CAQ and higher level of LDL-cholesterol for state 1; higher systolic blood pressure, higher GDS score and lower BMI and for state 2). In contrast, longer times spent in states 3 and 4 were associated with reduced AD risk (higher early-life CAQ and higher BMI for state 3; higher mid-life LEQ and lower LDL-cholesterol and systolic blood pressure for state 4). The number of transitions was not significantly associated with any AD risk or protective factor.

### 3.4. Association of DFNC parameters with AD cognitive and neuroimaging markers

Results of the stepwise regression showing the AD cognitive and neuroimaging markers associated with the mean and total times spent in each state are provided in **Table 3**, Model 2. Longer time spent in state 3 was associated with higher Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite score-5. Times spent in states 1, 2 and 4 were not associated with



any AD cognitive or neuroimaging markers. Finally, lower number of transitions between states was associated with lower brain perfusion ( $\beta = 25.4$  [CI 95% 12.7-38.1],  $P = 0.0001$ ).

**Table 3 - Forward stepwise regressions showing the AD risk and protective factors (model 1) and AD cognitive and neuroimaging markers (model 2) associated with the mean and total times spent in each state**

State	Mean dwell time			Total time			
	$\beta$ (95% CI)	P	Adj R <sup>2</sup>	$\beta$ (95% CI)	P	Adj R <sup>2</sup>	
<b>1</b>	<b>Model 1</b>			<b>Model 1</b>			
	<b>Step 1</b>			<b>Step 1</b>			
	Mid-life CAQ	-1.93 (-3.64 to -0.22)	0.03	0.02	Early-life CAQ	-0.02 (-0.03 to -0.004)	0.007 0.03
				<b>Step 2</b>			
				Early-life CAQ	-0.01 (-0.02 to -0.003)	0.01 -	
				LDL cholesterol	0.06 (0.003 to 0.11)	0.04 0.06	
	<b>Model 2</b>			<b>Model 2</b>			
	-	-	-	-	-	- -	
	<b>2</b>	<b>Model 1</b>			<b>Model 1</b>		
		<b>Step 1</b>			<b>Step 1</b>		
SBP		0.14 (0.02 to 0.26)	0.02	0.02	SBP	0.002 (0.0005 to 0.004)	0.01 0.03
				<b>Step 2</b>			
SBP		0.17 (0.04 to 0.29)	0.007	-	SBP	0.002 (0.0003 to 0.004)	0.02
BMI		-0.59 (-1.14 to -0.03)	0.04	0.05	GDS	0.02 (0.002 to 0.04)	0.03 0.06
				<b>Step 3</b>			
				SBP	0.002 (0.0008 to 0.005)	0.006 -	
				GDS	0.02 (0.002 to 0.04)	0.03 -	
				BMI	-0.009 (-0.02 to -0.0007)	0.02 0.08	
<b>Model 2</b>			<b>Model 2</b>				
-	-	-	-	-	- -		
<b>3</b>	<b>Model 1</b>			<b>Model 1</b>			
	<b>Step 1</b>			<b>Step 1</b>			
	BMI	0.61 (0.14 to 1.06)	0.01	0.04	Early-life CAQ	0.01 (0.003 to 0.02)	0.007 0.4
				<b>Step 2</b>			
	BMI	0.61 (0.16 to 1.06)	0.008	-	Early-life CAQ	0.01 (0.003 to 0.02)	0.006 -
	Early-life CAQ	0.62 (0.18 to 1.06)	0.006	0.09	BMI	0.008 (0.001 to 0.02)	0.02 0.08

	<b>Model 2</b>			<b>Model 2</b>				
	<b>Step 1</b>			<b>Step 1</b>				
	PACC5	4.21 (0.64 to 7.77)	0.02	0.03	PACC5	0.07 (0.006 to 0.12)	0.03	0.05
<b>4</b>	<b>Model 1</b>			<b>Model 2</b>				
	<b>Step 1</b>			<b>Step 1</b>				
	Mid-life LEQ	0.27 (0.06 to 0.48)	0.01	0.04	Mid-life LEQ	0.006 (0.002 to 0.01)	0.006	0.04
	<b>Step 2</b>			<b>Step 2</b>				
	Mid-life LEQ	0.22 (0.01 to 0.43)	0.04	-	Mid-life LEQ	0.006 (0.002 to 0.01)	0.008	-
	SBP	-0.11 (-0.20 to -0.02)	0.02	0.07	LDL cholesterol	-0.04 (-0.08 to -0.005)	0.03	0.07
	<b>Model 2</b>	-	-	-	<b>Model 2</b>	-	-	-

*Model 1 corresponds to the model with AD risk and protective factors as predictive variables adjusted for age and sex. Model 2 corresponds to the model with AD cognitive and neuroimaging markers as predictive variables, adjusted for age, sex and education. Adj = Adjusted; CAQ = Cognitive Activity Questionnaire; LEQ = Lifetime of Experiences Questionnaire; PACC5 = Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite score-5; LDL = Low-density Lipoprotein; SBP = Systolic blood pressure.*

## 4. DISCUSSION

---

In this study, we assessed the relationships between dynamic functional connectivity states of the DMN, SN and ECN and AD risk and protective factors in cognitively unimpaired older adults. We found that two states, characterized by weak DMN/SN/ECN connectivity or negative SN-DMN/ECN connectivity, were associated with higher AD risk; while two states, characterized by strong DMN/SN/ECN connectivity or negative DMN-SN/ECN connectivity, were associated with lower AD risk. These results provide the first evidence that modifiable AD risk factors are associated with inter-individual variability in dynamic functional brain organization in healthy elderly subjects.

### 4.1. DFNC states associated with higher AD risk

In line with previous studies (Allen et al., 2014-3), our analyses demonstrated a dominant state (state 1), characterized by weak intra and inter-network connections. Similar weakly connected states have been found to be increased in AD (Du et al., 2020) and in other neurodegenerative diseases (Díez-Cirarda et al., 2018). The time spent in this weakly connected state was associated with lower score in mid-life cognitive activities, which is consistent with studies reporting an association between cognitive reserve and global network efficiency (Lee et al., 2019; Marques et al., 2016). This suggests that longer time spent in a weakly connected state is associated with poor cognitive reserve, possibly reflecting lack of network efficiency.

Longer time spent in the SN-negatively connected state (state 2) was related to a high subclinical depression score, itself known to be associated with increased dementia risk (Livingston et al., 2020). This link is in line with previous studies showing the key role of SN regions in depressive disorders, including subclinical depressive symptoms (Avery et al., 2014; R. Li, Ma, Yu, He, & Li, 2014). The time spent in state 2 was also associated with

lower late-life BMI, which has also been associated with increased dementia risk, although it is still unclear whether it is a prodromal symptom for AD or a risk factor per se (Hughes et al., 2009; Tolppanen et al., 2014).

In addition, states 1 and 2 were both associated with higher cardiovascular risk factors (either higher levels of LDL-cholesterol or systolic blood pressure). Those factors increase AD risk (Livingston et al., 2020) and they have both been shown to disrupt cognitive brain networks in healthy elderly subject (Köbe et al., 2021; X. Li et al., 2015; T. Zhang et al., 2016). Our results highlight for the first time that cardiovascular risk factors are associated with modification of dynamic connectivity states.

#### 4.2. DFNC states associated with lower AD risk

Longer time spent in the strongly connected state (state 3) was associated with higher PACC5 score, a cognitive composite score sensitive to cognitive decline, and particularly relevant in preclinical AD (Papp et al., 2017). More particularly, the strongly connected state was characterized by a positive connectivity between the DMN, SN and ECN, which all support cognitive functions (Menon, 2011). Alteration of the static functional connectivity of those three networks has been linked with longitudinal PACC5 decline in cognitively unimpaired older adults (Buckley et al., 2017). Here, we extend this association to dynamic connectivity of the DMN, SN and ECN. The time spent in the strongly connected state was also associated with early-life cognitive activities. This is in line with the previous findings and with studies showing that greater engagement in cognitive activities in early-life is associated with better cognitive functioning in late-life and reduced the risk of dementia (Bennett, Arnold, Valenzuela, Brayne, & Schneider, 2014; R. S. Wilson et al., 2005; Xu et al., 2019). Additionally, higher prevalence of the strongly connected state was associated with higher BMI. Contrary to mid-life BMI, higher

late-life BMI has been found to be protective against dementia, described as the “obesity paradox” (Hughes et al., 2009; Tolppanen et al., 2014). This result thus tends to reinforce the view that the strongly connected state is associated with decreased AD risk.

Longer time spent in the DMN-negatively connected state (state 4) was associated with higher early and mid-life LEQ, a proxy of cognitive reserve including educational, occupational, leisure, social and physical activities (Valenzuela & Sachdev, 2007). Similar DMN-negatively connected patterns have been linked with sustained attention tasks in both static and dynamic functional connectivity studies (Denkova, Nomi, Uddin, & Jha, 2019; Hellyer et al., 2014). This suggests that increased time in DMN-negatively connected is one of the mechanisms underlying attention-related cognitive reserve processes (L. Gu et al., 2018; Sendi et al., 2020). Longer time spent in the DMN-negatively connected state was also associated with lower late-life cardiovascular risk factors including lower LDL-cholesterol and systolic blood pressure. This last result is more difficult to interpret as it is unclear whether lower blood pressure is protective against dementia when assessed at late-life, since opposite results have also been reported (McGrath et al., 2017; Walker et al., 2019).

Finally, the times spent in states 3 and 4 were both negatively correlated with the times spent in states 1 and 2, strengthening the hypothesis that they have opposite relationships with AD risk factors.

Interestingly, the times spent in the different states were not associated with AD neuroimaging biomarkers. This might indicate that, while being associated with AD risk/protective factors, they are not directly associated with AD-specific pathological processes per se. More precisely, modification of DFNC could be a mechanism underlying cognitive reserve (i.e. modulating the effect of AD pathology on cognitive functions), but not a mechanism underlying brain reserve (i.e. preventing AD lesions to occur).

### 4.3. Lower number of transitions between states is associated with higher AD risk

Lower number of transitions between states (*i.e.* less state changes) was strongly associated with lower brain perfusion in AD sensitive regions. This suggests that our ability to transition from one stage to another is reduced as a consequence of, or resulting in, decreased perfusion in the posterior cingulate and temporo-parietal regions known to characterize early-AD changes. Interestingly, lower number of transitions was associated with poorer cognitive performance in cognitively unimpaired older adults in a previous study (Cabral et al., 2017). Thus, lower number of transitions could be a preclinical biomarker of AD-like neurodegeneration.

### 4.4. Limitations and future directions

There are limitations to this study. First, its cross-sectional and observational design does not allow for the assessment of the causal associations between risk factors and DFNC changes. Second, although we found some consistency across our results (*i.e.*, risk and protective factors were associated with different states), caution in interpreting the results is warranted due to the number of models conducted, which could lead to spurious findings. Third, our analyses focused on cognitive networks, while other networks could also be altered in the AD preclinical stage, which could be investigated in future studies.

### 4.5. Conclusion

This is the first study assessing the link between dynamic functional connectivity states and AD risk and protective factors in cognitively unimpaired older adults. We highlighted two connectivity states associated with poorer cognitive reserve, higher depression score and/or higher cardiovascular risk factors and two connectivity states associated with higher cognitive reserve, higher cognitive functions, and/or lower cardiovascular risk

factors. In addition, decreased number of transitions between states could be a preclinical biomarker of AD.

## 5. Acknowledgment

---

The authors are grateful to Séverine Fauvel, Victor Ferment, Marine Faure, Jeanne Lepetit, and Marie Saville for their help with recruitment and data acquisition and to Inserm administrative financial and legal departments, Inserm Transfert (Delphine Smaghe) and Aurélia Cognet for the administrative support. We acknowledge the members of the Medit-Ageing Research Group, Rhonda Smith, Charlotte Reid, Euclid team (Eric Frison), the sponsor (Pôle de Recherche Clinique at Inserm, Hélène Esperou), and all the participants of the study for their contribution.

**The Medit-Ageing Research Group:** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Caen, France: Eider M. Arenaza-Urquijo, PhD; Florence Allais; Claire André, PhD; Julien Asselineau, PhD; Alexandre Bejanin, PhD; Pierre Champetier, MSc; Gaël Chételat, PhD; Anne Chocat, MD; Sophie Dautricourt, MD, MSc; Robin De Flores, PhD; Marion Delarue, MSc; Stéphanie Egret, MSc; Francesca Felisatti, MSc; Eglantine Ferrand Devouge, MD; Eric Frison, MD; Julie Gonneaud, PhD; Marc Heidmann, MSc; Thien (Titi) Huong Tran (Dolma); Elizabeth Kuhn, MSc; Gwendoline Le Du, MSc; Brigitte Landeau, MSc; Valérie Lefranc; Antoine Lutz, PhD; Florence Mezenge, BA; Inès Moulinet, MSc; Valentin Ourry, MSc; Cassandre Palix, MSc; Léo Paly; Géraldine Poisnel, PhD; Anne Quillard, MD; Géraldine Rauchs, PhD; Stéphane Rehel, MSc; Florence Requier, MSc; Edelweiss Tournon, MSc; Denis Vivien, PhD; Caitlin Ware, MSc. University of Geneva, Geneva, Switzerland: Sebastian Baez Lugo, MSc; Olga Klimecki, PhD; Patrik Vuilleumier, MD. University of Exeter, Exeter, United Kingdom: Thorsten Barnhofer, PhD. University of Liege, Liege, Belgium: Fabienne Collette, PhD; Eric Salmon, MD, PhD. Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France: Vincent De La Sayette, MD, PhD; Pascal Delamillieure, MD, PhD. Independent



meditation teachers, Caen, France: Martine Batchelor; Axel Beaugonin; Francis Gheysen, MD. University College London, United Kingdom: Harriet Demnitz-King, MSc; Natalie Marchant, PhD; Tim Whitfield, MSc. Université de Caen, Caen, France: Corinne Schimmer, MSc; Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Dresden, Germany: Miranka Wirth, PhD.

## 6. Funding sources

---

The Age-Well and SCD-Well Randomised Controlled Trials are part of the Medit-Ageing project funded through the European Union in Horizon 2020 program related to the call PHC22 “Promoting mental well-being in the ageing population” and under grant agreement N°667696.

## 7. Conflict of Interest Disclosures

---

GC has received research support from the EU's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement number 667696), Inserm, Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur, Fondation Alzheimer, Programme Hospitalier de Recherche Clinique, Région Normandie, Association France Alzheimer et maladies apparentées and Fondation Vaincre Alzheimer (all to Inserm), and personal fees from Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur. All other authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

## 8. References

---

- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014-3). Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State. *Cerebral Cortex*, 24(3), 663–676. doi:10.1093/cercor/bhs352
- André, C., Rehel, S., Kuhn, E., Landeau, B., Moulinet, I., Touron, E., ... Medit-Ageing Research Group. (2020). Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0311
- Avery, J. A., Drevets, W. C., Moseman, S. E., Bodurka, J., Barcalow, J. C., & Simmons, W. K. (2014). Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biological Psychiatry*, 76(3), 258–266. doi:10.1016/j.biopsych.2013.11.027
- Bennett, D. A., Arnold, S. E., Valenzuela, M. J., Brayne, C., & Schneider, J. A. (2014). Cognitive and social lifestyle: links with neuropathology and cognition in late life. *Acta Neuropathologica*, 127(1), 137–150. doi:10.1007/s00401-013-1226-2
- Besson, F. L., La Joie, R., Doevre, L., Gaubert, M., Mézenge, F., Egret, S., ... Chételat, G. (2015). Cognitive and brain profiles associated with current neuroimaging biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(29), 10402–10411. doi:10.1523/JNEUROSCI.0150-15.2015
- Buckley, R. F., Schultz, A. P., Hedden, T., Papp, K. V., Hanseeuw, B. J., Marshall, G., ... Chhatwal, J. P. (2017). Functional network integrity presages cognitive decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 89(1), 29–37. doi:10.1212/wnl.0000000000004059

- Cabral, J., Vidaurre, D., Marques, P., Magalhães, R., Silva Moreira, P., Miguel Soares, J., ... Kringelbach, M. L. (2017). Cognitive performance in healthy older adults relates to spontaneous switching between states of functional connectivity during rest. *Scientific Reports*, 7(1), 5135. doi:10.1038/s41598-017-05425-7
- Calhoun, V. D., Adali, T., McGinty, V. B., Pekar, J. J., Watson, T. D., & Pearlson, G. D. (2001). fMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent components analysis. *NeuroImage*, 14(5), 1080–1088. doi:10.1006/nimg.2001.0921
- Calhoun, Vince D., Miller, R., Pearlson, G., & Adali, T. (2014). The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. *Neuron*, 84(2), 262–274. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.015
- Córdova-Palomera, A., Kaufmann, T., Persson, K., Alnæs, D., Doan, N. T., Moberget, T., ... Westlye, L. T. (2017). Disrupted global metastability and static and dynamic brain connectivity across individuals in the Alzheimer's disease continuum. *Scientific Reports*, 7, 40268. doi:10.1038/srep40268
- Denkova, E., Nomi, J. S., Uddin, L. Q., & Jha, A. P. (2019). Dynamic brain network configurations during rest and an attention task with frequent occurrence of mind wandering. *Human Brain Mapping*. doi:10.1002/hbm.24721
- Díez-Cirarda, M., Strafella, A. P., Kim, J., Peña, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage: Clinical*, Vol. 17, pp. 847–855. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.013
- Du, Y., & Fan, Y. (2013). Group information guided ICA for fMRI data analysis. *NeuroImage*, 69, 157–197. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.008
- Du, Y., Fu, Z., Sui, J., Gao, S., Xing, Y., Lin, D., ... Calhoun, V. D. (2020). NeuroMark: an

- automated and adaptive ICA based pipeline to identify reproducible fMRI markers of brain disorders. *NeuroImage: Clinical*, 102375. doi:10.1016/j.nicl.2020.102375
- Fu, Z., Caprihan, A., Chen, J., Du, Y., Adair, J. C., Sui, J., ... Calhoun, V. D. (2019). Altered static and dynamic functional network connectivity in Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular disease: shared and specific brain connectivity abnormalities. *Human Brain Mapping*, 40(11), 3203–3221. doi:10.1002/hbm.24591
- Gu, L., Chen, J., Gao, L., Shu, H., Wang, Z., Liu, D., ... Zhang, Z. (2018). Cognitive reserve modulates attention processes in healthy elderly and amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 129(1), 198–207. doi:10.1016/j.clinph.2017.10.030
- Gu, Y., Lin, Y., Huang, L., Ma, J., Zhang, J., Xiao, Y., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Abnormal dynamic functional connectivity in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. doi:10.1111/cns.13387
- Hellyer, P. J., Shanahan, M., Scott, G., Wise, R. J. S., Sharp, D. J., & Leech, R. (2014). The control of global brain dynamics: opposing actions of frontoparietal control and default mode networks on attention. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(2), 451–461. doi:10.1523/JNEUROSCI.1853-13.2014
- Hughes, T. F., Borenstein, A. R., Schofield, E., Wu, Y., & Larson, E. B. (2009). Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology*, 72(20), 1741–1746. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a60a58
- Iraji, A., Faghiri, A., Lewis, N., Fu, Z., Rachakonda, S., & Calhoun, V. D. (2020). Tools of the trade: Estimating time-varying connectivity patterns from fMRI data. *Social*

- Cognitive and Affective Neuroscience*. doi:10.1093/scan/nsaa114
- Köbe, T., Binette, A. P., Vogel, J. W., Meyer, P.-F., Breitner, J. C. S., Poirier, J., & Villeneuve, S. (2021). Vascular risk factors are associated with a decline in resting-state functional connectivity in cognitively unimpaired individuals at risk for Alzheimer's disease: Vascular risk factors and functional connectivity changes. *NeuroImage*, 117832. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.117832
- Lee, D. H., Lee, P., Seo, S. W., Roh, J. H., Oh, M., Oh, J. S., ... Jeong, Y. (2019). Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer's disease spectrum and normal aging. *NeuroImage*, 186, 690–702. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.11.053
- Li, R., Ma, Z., Yu, J., He, Y., & Li, J. (2014). Altered local activity and functional connectivity of the anterior cingulate cortex in elderly individuals with subthreshold depression. *Psychiatry Research*, 222(1–2), 29–36. doi:10.1016/j.psychresns.2014.02.013
- Li, X., Liang, Y., Chen, Y., Zhang, J., Wei, D., Chen, K., ... Zhang, Z. (2015). Disrupted Frontoparietal Network Mediates White Matter Structure Dysfunction Associated with Cognitive Decline in Hypertension Patients. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(27), 10015–10024. doi:10.1523/JNEUROSCI.5113-14.2015
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- Lloyd, S. (1982). Least squares quantization in PCM. *IEEE Transactions on Information Theory / Professional Technical Group on Information Theory*, 28(2), 129–137. doi:10.1109/TIT.1982.1056489

- Marques, P., Moreira, P., Magalhães, R., Costa, P., Santos, N., Zihl, J., ... Sousa, N. (2016). The functional connectome of cognitive reserve. *Human Brain Mapping, 37*(9), 3310–3322. doi:10.1002/hbm.23242
- McGrath, E. R., Beiser, A. S., DeCarli, C., Plourde, K. L., Vasan, R. S., Greenberg, S. M., & Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology, 89*(24), 2447–2454. doi:10.1212/WNL.0000000000004741
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences, 15*(10), 483–506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
- Papp, K. V., Rentz, D. M., Orlovsky, I., Sperling, R. A., & Mormino, E. C. (2017). Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 3*(4), 668–677. doi:10.1016/j.trci.2017.10.004
- Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., ... Chételat, G. (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, Vol. 4*, pp. 714–723. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011
- Preti, M. G., Bolton, T. A. W., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage, 160*, 41–54. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.12.061
- Rachakonda, S., Egolf, E., Correa, N., & Calhoun, V. (2007). Group ICA of fMRI toolbox (GIFT) manual. *Dostupnez [Cit 2011-11-5]*. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/Vince\\_Calhoun/publication/228988251\\_Group\\_ICA\\_of\\_fMRI\\_toolbox\\_GIFT\\_manual/links/0046351dc30e8ed290000000.p](https://www.researchgate.net/profile/Vince_Calhoun/publication/228988251_Group_ICA_of_fMRI_toolbox_GIFT_manual/links/0046351dc30e8ed290000000.p)

df

Salman, M. S., Du, Y., Lin, D., Fu, Z., Fedorov, A., Damaraju, E., ... Calhoun, V. D. (2019). Group ICA for identifying biomarkers in schizophrenia: 'Adaptive' networks via spatially constrained ICA show more sensitivity to group differences than spatio-temporal regression. *NeuroImage: Clinical*, Vol. 22, p. 101747. doi:10.1016/j.nicl.2019.101747

Schumacher, J., Peraza, L. R., Firbank, M., Thomas, A. J., Kaiser, M., Gallagher, P., ... Taylor, J.-P. (2019). Dynamic functional connectivity changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 22, 101812. doi:10.1016/j.nicl.2019.101812

Sendi, M. S. E., Zendeherouh, E., Miller, R. L., Fu, Z., Du, Y., Liu, J., ... Calhoun, V. D. (2020). Alzheimer's disease projection from normal to mild dementia reflected in functional network connectivity: A longitudinal study. *Frontiers in Neural Circuits*, 14, 593263. doi:10.3389/fncir.2020.593263

Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cerebral Cortex*, 22(1), 158–165. doi:10.1093/cercor/bhr099

Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6

Tolppanen, A.-M., Ngandu, T., Kåreholt, I., Laatikainen, T., Rusanen, M., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2014). Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 38(1), 201–209. doi:10.3233/JAD-130698

Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ).



- Psychological Medicine*, 37(7), 1015–1025. doi:10.1017/S003329170600938X
- Walker, K. A., Sharrett, A. R., Wu, A., Schneider, A. L. C., Albert, M., Lutsey, P. L., ... Gottesman, R. F. (2019). Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 322(6), 535–545. doi:10.1001/jama.2019.10575
- Washburn, R. A., Smith, K. W., Jette, A. M., & Janney, C. A. (1993). The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46(2), 153–162. doi:10.1016/0895-4356(93)90053-4
- Wilson, R., Barnes, L., & Bennett, D. (2003). Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 634–642. doi:10.1076/jcen.25.5.634.14572
- Wilson, R. S., Barnes, L. L., Krueger, K. R., Hoganson, G., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2005). Early and late life cognitive activity and cognitive systems in old age. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 11(4), 400–407. doi:10.1017/s1355617705050459
- Xie, L., Wisse, L. E. M., Pluta, J., de Flores, R., Piskin, V., Manjón, J. V., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Automated segmentation of medial temporal lobe subregions on in vivo T1-weighted MRI in early stages of Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 40(12), 3431–3451. doi:10.1002/hbm.24607
- Xu, H., Yang, R., Qi, X., Dintica, C., Song, R., Bennett, D. A., & Xu, W. (2019). Association of Lifespan Cognitive Reserve Indicator With Dementia Risk in the Presence of Brain Pathologies. *JAMA Neurology*, 76(10), 1184–1191. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2455
- Zhang, T., Li, H., Zhang, J., Li, X., Qi, D., Wang, N., & Zhang, Z. (2016). Impacts of High Serum Total Cholesterol Level on Brain Functional Connectivity in Non-Demented

Elderly. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 50(2), 455–463. doi:10.3233/JAD-150810

Zhang, X.-X., Tian, Y., Wang, Z.-T., Ma, Y.-H., Tan, L., & Yu, J.-T. (2021). The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, pp. 1–9. doi:10.14283/jpad.2021.15

# **Dynamic functional connectivity and Alzheimer's disease risk**

## **Supplementary Materials**

# 1. Supplementary Methods

---

## 1.1. Neuropsychological assessment

The Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite (PACC5) was computed using the following neuropsychological tests (Papp, Rentz, Orlovsky, Sperling, & Mormino, 2017): The Logical Memory delayed recall (LM-DR) index from the Wechsler Memory Scale (Powel, 1988), the Dementia Rating Scale-2 (Johnson-Greene, 2004), the Digit Symbol Substitution Test score from the Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (Wais-R, 1981), the California verbal learning test-2 delayed recall score (Dc, E, Jh, & Ba, 2008) and the two-minute Category fluency. Each measure was z-score transformed, based on the mean and standard deviation from the Age-Well baseline data, and then averaged to obtain a single score representing global cognition; with a higher score on the PACC5 indicating better cognitive performance.

## 1.2. Neuroimaging acquisition

### 1.2.1. MRI acquisition

A high-resolution T1-weighted anatomical volume was first acquired using a 3D fast field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; repetition time = 7.1 ms; echo time = 3.3 ms; flip angle = 6°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; field of view = 256x256 mm<sup>2</sup>; in plane resolution = 1x1 mm<sup>2</sup>). Then, a high-resolution T2-weighted spin echo anatomical acquisition (3D-T2-SE sagittal; SENSE factor = 2; repetition time = 2500 ms; echo time = 236 ms; flip angle = 90°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; field of view = 250x250 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 0.98x0.98 mm<sup>2</sup>) and a non-Echo-Planar Imaging (EPI) T2\* volume (2D-T2\*-FFE axial; SENSE factor = 2; repetition time = 600 ms; echo time = 16 ms; flip angle = 20°; 70 slices with no gap; slice thickness = 2 mm; field of view

= 256x256 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 2x2 mm<sup>2</sup>) were obtained. A high-resolution T2-weighted FLAIR anatomical volume was also collected (3D-IR sagittal; TR/TE/TI = 4800/272/1650 ms; flip angle = 40°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; field of view = 250x250 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 0.98x0.98 mm<sup>2</sup>). Lastly, resting-state functional volumes were obtained using an interleaved 2D T2\* SENSE EPI sequence designed to reduce geometric distortions using parallel imaging, short echo time, and small voxels (2D-T2\*-FFE-EPI axial, SENSE = 2.5; Time Repetition = 2400 ms; Time Echo = 30 ms; flip angle = 85°; 44 slices with no gap; slice thickness = 2.8 mm; field of view = 200x200 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 2.5x2.5 mm<sup>2</sup>; 200 volumes). Subjects were equipped with earplugs and their head was stabilized with foam pads to minimize head motion. During this acquisition, which was the last of the MRI scanning session, subjects were asked to keep their eyes closed while not falling asleep.

### 1.2.2. PET acquisition

Florbetapir-PET scans was acquired with a resolution of 3.76 × 3.76 × 4.9 mm<sup>3</sup> (field of view = 157 mm). Forty-seven planes were obtained with a voxel size of 1.95 × 1.95 × 3.27 mm<sup>3</sup>. A transmission scan was performed for attenuation correction before the PET acquisition. Each participant underwent a 10-minute PET scan beginning at the intravenous injection of ~4MBq/Kg of F<sup>18</sup>-Florbetapir, and a 10-minute PET scan beginning 50 minute after the intravenous injection, defined as early and late-Florbetapir-PET scans, respectively. Early-Florbetapir-PET was reconstructed from the 1 to 6-min post-injection frames and reflected perfusion. Late-Florbetapir was reconstructed from the 50-to-60-minute frames and reflected amyloid burden.

## 1.3. Neuroimaging data preprocessing

### 1.3.1. Preprocessing of resting-state functional MRI

Individual resting-state functional MRI datasets were first checked for motion artefacts using the TSDiffAna routine. Briefly, a variance volume was created for each subject to check that most signal variability was restricted to the cortex. As dynamic functional analyses can be blurred by head motion, datasets showing evidence for significant movements (> 3 mm translation or 1.5 rotation) associated with image artefacts and/or an abnormal variance distribution, were excluded from subsequent analyses (n = 8, see also flow chart - **Figure 1**). Data were then processed using the Statistical Parametric Mapping software (SPM12) <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>, including slice timing correction, realignment to the first volume, and spatial normalization within the native space to correct for distortion effects (Villain et al., 2010). Echo planar imaging (EPI) volumes were then co-registered on the corresponding T1-weighted MRI images, normalized to the MNI space, applying the normalization parameters of the anatomical MRI, and smoothed with a 4 mm full-width at half-maximum Gaussian kernel.

### 1.3.2. MRI preprocessing

The hippocampus was automatically segmented using the ASHS-T1 pipeline (<https://sites.google.com/view/ashs-dox/home>). This multi-atlas segmentation algorithm offers the advantage of accounting for confounds of dura mater tissue and MTL cortex anatomic variability. All segmentations were visually inspected by experts. Failed segmentations were manually edited when feasible or were discarded. Hippocampal volumes were corrected for total intracranial volume. The volume was averaged between anterior and posterior hippocampus and the left and right sides were combined.

### 1.3.3. Grey matter mask

A grey matter mask was created to be later used in the spatially constrained independent component analysis. MRI-T1 data were segmented and normalized to the MNI space with FLAIR using the Segment routine implemented in SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>). The grey matter mask was obtained by combining the group mean T1 grey matter mask and a mask based on the mean non-EPI-T2\* volumes in the MNI space, similar to previously published methods (La Joie et al., 2014).

## 2. Supplementary Results

**Supplementary Table 1 - Forward stepwise regressions in subgroups of subjects visiting each state (time > zero)**

		Mean dwell time			Total time			
		$\beta$	P	Adjusted R <sup>2</sup>	$\beta$	P	Adjusted R <sup>2</sup>	
<b>State 1</b> (n = 94)	<b>Model 1</b>							
	<b>Step 1</b>							
	Early-life CAQ	0.69	0.005	0.06	BMI	0.01	0.02	0.04
	<b>Step 2</b>							
	Early-life CAQ	0.65	0.007	-				
	BMI	0.58	0.02	0.17				
	<b>Model 2</b>							
		-	-	-	<b>Model 2</b>			
					<b>Step 1</b>			
					PACC5	0.08	0.02	0.06
<b>State 2</b> (n = 78)	<b>Model 1</b>							
	<b>Step 1</b>							
	Midlife LEQ	0.33	0.006	0.07	Alcohol	-0.01	0.03	0.04
	<b>Step 2</b>				Alcohol	-0.01	0.06	
					Midlife LEQ	0.01	0.03	0.08
	<b>Model 2</b>				<b>Model 2</b>			
		-	-	-		-	-	
<b>State 3</b> (n = 126)	<b>Model 1</b>							
	<b>Step 1</b>							
	Midlife CAQ	-2.14	0.007	0.04	LDL cholesterol	0.07	0.02	0.02
	<b>Step 2</b>				LDL cholesterol	0.06	0.03	
					Early life CAQ	-0.01	0.02	0.06
	<b>Model 2</b>				<b>Model 2</b>			
		-	-	-		-	-	
<b>State 4</b> (n = 105)	<b>Model 1</b>							
	<b>Step 1</b>							
	SBP				SBP	0.002	0.01	0.03
	<b>Step 2</b>				SBP	0.003	0.004	
					BMI	-	0.03	0.07
	<b>Model 2</b>				<b>Model 2</b>			
		-	-	-		0.009		
		-	-	-		-	-	

Model 1 corresponds to the model with AD risk and protective factors as predictive variables adjusted for age and sex. Model 2 corresponds to the model with AD cognitive and neuroimaging markers as predictive variables, adjusted for age, sex and education. CAQ = Cognitive Activity Questionnaire; LEQ = Lifetime of Experiences Questionnaire; PACC5



=*Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite score*; LDL = *Low-density Lipoprotein*; SBP = *Systolic blood pressure*.

### 3. Supplementary References

---

Dc, E, K., Jh, K., & Ba, O. (2008). California verbal learning test (CVLT). *ECPA*.

Johnson-Greene, D. (2004). Dementia rating scale-2 (DRS-2) by P.j. jurica, C.I. leitten, and S. mattis: Psychological assessment resources, 2001. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(1), 145–147. doi:10.1016/j.acn.2003.07.003

La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., ... Chételat, G. (2014). Intrinsic Connectivity Identifies the Hippocampus as a Main Crossroad between Alzheimer's and Semantic Dementia-Targeted Networks. *Neuron*, 81(6), 1417–1428. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.026

Papp, K. V., Rentz, D. M., Orlovsky, I., Sperling, R. A., & Mormino, E. C. (2017). Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 3(4), 668–677. doi:10.1016/j.trci.2017.10.004

Powel, J. (1988). Wechsler memory scale-revised David A. Wechsler. New York: The Psychological Corporation. Harcourt Brace Jovanovich, Inc, 1987. 150 pp. *Archives of Clinical Neuropsychology*, Vol. 3, pp. 397–403. doi:10.1016/0887-6177(88)90053-4

Villain, N., Fouquet, M., Baron, J.-C., Mézenge, F., Landeau, B., De La Sayette, V., ... Chételat, G. (2010). Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(11), 3301–3314. doi:10.1093/brain/awq203

Wais-R, W. D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised, Manual*. Psychological Corporation.

### 3.4. ETUDE III : DYNAMIC FUNCTIONAL CONNECTIVITY STATES ASSOCIATED WITH MEDITATION

#### Contexte

La méditation de type pleine conscience correspond notamment à des exercices de régulation de l'attention. Plusieurs études, transversales et longitudinales, suggèrent que la méditation est associée à l'activation de certaines régions spécifiques au niveau des réseaux du DMN, de la salience et du contrôle exécutif, et que des changements de connectivité pourraient survenir à la fois à long et court terme. Cependant, ces études comportent de nombreux biais méthodologiques (faible effectif, absence de groupe contrôle, durée de suivi courte) et peu de résultats concordants émergent jusqu'à présent. En parallèle, la connectivité dynamique est une nouvelle technique qui permet d'appréhender les changements de configuration des réseaux cérébraux au cours du temps. Cette technique s'avère donc particulièrement intéressante dans le cadre de l'étude de la méditation. Cependant, les états de connectivité dynamique associés à la pratique à court et long terme de la méditation ne sont pas connus à ce jour.

Les objectifs de cette étude sont d'identifier les états de connectivité dynamique associés à la méditation et de déterminer si une intervention de méditation permet de modifier la dynamique des réseaux cérébraux, au travers d'une étude transversale et longitudinale.

#### Méthode

Vingt-quatre sujets âgés experts en méditation et 127 sujets âgés sans expérience préalable de méditation (groupe contrôle), tous cognitivement sains, issus de l'étude Age-Well, ont été inclus dans l'étude transversale. Cent vingt-quatre sujets âgés cognitivement sains ont été

inclus dans l'étude longitudinale et ont été randomisés dans les groupes méditation (N = 40), contrôle actif (N = 42) et contrôle passif (N = 42).

Pour la partie transversale de l'étude, les participants ont réalisé une IRM fonctionnelle de repos permettant d'extraire les paramètres de connectivité dynamique des réseaux du DMN, salience et du contrôle exécutif (temps moyen et total passé dans chaque état). Les experts en méditation ont également réalisé une IRM fonctionnelle au cours d'une tâche de méditation pleine conscience. Des analyses de covariance ont été réalisées pour comparer les paramètres de connectivité dynamique entre les groupes expert et contrôle, dans les conditions de méditation pleine conscience et de repos, ainsi que pour les conditions de méditation pleine conscience et de repos au sein du groupe expert.

Pour la partie longitudinale de l'étude, une IRM fonctionnelle de repos a été réalisée avant et après une intervention de 18 mois de méditation, d'apprentissage de l'anglais (groupe contrôle actif), ou en l'absence d'intervention (groupe contrôle passif), permettant de mesurer les paramètres de la connectivité dynamique des réseaux du DMN, salience et du contrôle exécutif avant et après l'intervention. Des modèles linéaires mixtes ont été réalisés pour déterminer si l'intervention de méditation était associée à un changement significatif des paramètres de connectivité dynamique. Tous les modèles étaient contrôlés pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Pour chaque modèle, deux atlas différents ont été utilisés afin de définir les réseaux, reflétant différents niveaux de subdivision des réseaux.

## Résultat

Les résultats des analyses transversales montrent que les experts passent plus de temps dans un état caractérisé par une forte connectivité négative entre le DMN et les réseaux de la salience et du contrôle exécutif et fortement positive entre le réseau de la salience et du

contrôle exécutif (état « DMN négativement connecté »), à la fois au cours de la tâche de méditation et au repos, en comparaison au groupe contrôle au repos. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les différentes conditions (méditation pleine conscience versus repos) au sein du groupe expert. Les résultats de l'analyse longitudinale montrent une diminution significative du temps passé dans un état caractérisé par une faible connectivité entre les trois réseaux dans le groupe méditation uniquement.

## Conclusion

Plusieurs études montrent l'implication de l'état « DMN négativement connecté » dans les capacités attentionnelles. En parallèle, plusieurs études montrent un effet de la méditation sur les performances cognitives attentionnelles. Ainsi, ces résultats suggèrent que la méditation pleine conscience favorise un état de connectivité dynamique propice à la mobilisation des ressources attentionnelles. De plus, l'état « DMN négativement connecté » est augmenté chez les experts au repos ce qui suggère un effet à long terme des modifications de la connectivité dynamique. Enfin, l'intervention de méditation de 18 mois induit des changements spécifiques de la connectivité dynamique, qui sont différents des effets observés à long terme chez les experts, avec une diminution du temps passé dans un état « faiblement connecté », lequel pourrait être associé à une vulnérabilité aux maladies neurologiques et psychiatriques.

# Dynamic functional connectivity states associated with meditation

Sophie Dautricourt (a,b), Julie Gonneaud (a), Brigitte Landeau (a), Vince D. Calhoun (d), Robin de Flores (a), Geraldine Poisnel (a), Salma Bougacha (a), Elizabeth Kuhn (a), Edelweiss Touron (a), Léa Chauveau (a), Francesca Felisatti (a), Cassandre Palix (a), Denis Vivien (a,c), Vincent de la Sayette (b,e), Antoine Lutz\* (f), Gaël Chételat\* (a), for the Medit-Ageing Research Group

- (a) Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France
- (b) University Hospital, Neurology Department, Caen, France
- (c) Department of Clinical Research, Caen-Normandie University Hospital, CHU, 14000 Caen, France
- (d) Tri-institutional Center for Translational Research in Neuroimaging and Data Science (TReNDS), Georgia State University, Georgia Institute of Technology, Emory University, Atlanta, Georgia, USA
- (e) Inserm U1077, Caen-Normandie University, École Pratique des Hautes Études, Caen, France
- (f) Lyon Neuroscience Research Center INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Lyon University, Lyon, France

\* co-last authors

**Corresponding author : Gaël Chételat**

INSERM U1237 - PhIND  
GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel - BP 5229  
14 074 CAEN Cedex FRANCE  
tel: +332 3147 0173; +332 3147 0106  
email: chetelat@cyceron.fr

# Abstract

---

## Background

Meditation practice is a promising non-pharmacological intervention which could help to promote healthy aging. Dynamic resting state functional connectivity (DFNC) has been shown to be associated with risk factors for Alzheimer's disease. In this study, we aimed at assessing the impact of meditation practice on DFNC of the default mode (DMN), salience (SN) and executive control (ECN) networks in cognitively unimpaired older adults.

## Methods

We included 24 older expert meditators and 127 controls from the Age-well study. In addition, 124 cognitively unimpaired older adults were included in the Age-well randomized controlled trial evaluating the effect of an 18-month meditation intervention on DFNC, compared with an active control group (English training) and a passive control group. DFNC of the DMN, SN and ECN networks were performed using a sliding window framework to estimate the time spent in different connectivity configurations (hereby named "states"). First, we compared the time spent in each state between expert meditators (either at rest or during mindfulness meditation) and controls and between mindfulness meditation and resting-state within the expert meditator group. Second, we assessed the effect of the meditation intervention on DFNC, compared with the active and passive control groups. Each model was controlled for age, sex and education and were performed with two different independent component atlas templates.

## Results



Compared to controls, expert meditators spent more time in a state characterized by a strong negative connectivity between DMN-SN and DMN-ECN networks and a strong positive connectivity between SN-ECN networks, named the “DMN-negatively connected” state, both during the mindfulness meditation and the resting-state conditions. Longitudinal analyses in controls showed that the meditation group spent significantly less time in a “weakly connected” state, characterized by low levels of connectivity, compared with the active and passive control groups.

## Discussion

These findings offer new insights into the impact of meditation on the temporal dynamic of the DMN, SN and ECN. It suggests that meditation induces both short-term and long-term connectivity changes. More specifically, meditation could increase attentional-related connectivity configurations while decreasing the time spent in configurations associated with brain vulnerability to neurodegenerative diseases.

**Key words:** Dynamic functional network connectivity; Meditation intervention; Expert meditators; Randomized controlled trial

# 1. Introduction

---

Mindfulness meditation refers to a family of emotional and attentional regulatory training exercises (Lutz, Jha, Dunne, & Saron, 2015; Lutz, Slagter, Dunne, & Davidson, 2008). Functional neuroimaging studies have recently highlighted the set of brain regions associated with the experience and training of mindfulness meditation (Mooneyham, Mrazek, Mrazek, & Schooler, 2016; Tang, Hölzel, & Posner, 2015). Most of these regions belong to three brain networks: the default mode (DMN), salience (SN) and executive control (ECN) networks (Mooneyham, Mrazek, Mrazek, & Schooler, 2016; Tang et al., 2015). The DMN comprises the posterior cingulate cortex, precuneus, medial prefrontal cortex, angular gyrus and medial temporal lobes (Gusnard & Raichle, 2001), and is involved in spontaneous thoughts or mind-wandering (Mason et al., 2007; “The wandering brain,” 2015). It has been shown to be involved in episodic memory (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008) and is activated during tasks involving self-referential processing (Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin, & Buckner, 2010; Buckner et al., 2008; Buckner & Carroll, 2007). The central executive network comprises the dorsolateral prefrontal cortices and posterior parietal cortices (“Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control,” n.d.) and is involved in planning, decision making, attentional control and working memory (Menon, 2011). The salience network (SN) mainly comprises the anterior insula, the dorsal anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortices (“Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control,” n.d.) and is involved in the detection of salient events and switching between the DMN and the ECN to facilitate the reorientation of attention (Menon & Uddin, 2010).

During mindfulness meditation, subjects typically try to maintain focus on an object (such as breathing), to detect mind wandering and distractors (such as thoughts) and to bring back their attention to this object when the mind wanders (Lutz et al., 2008). Functional neuroimaging studies suggest that mindfulness meditation is associated with a pattern of fluctuating neural network activity involving the successive activation of the DMN, the SN and the ECN (Hasenkamp, Wilson-Mendenhall, Duncan, & Barsalou, 2012).

Besides the pattern of activation observed during mindfulness meditation, scientific interest has been given to the potential long-term effects of meditation practice on functional connectivity, e.g. in long-term “expert” meditators. Cross-sectional studies on elderly expert meditators suggest that meditation expertise is associated with long-lasting functional connectivity changes, notably within the DMN, the SN and the ECN (Mooneyham, Mrazek, Mrazek, & Schooler, 2016; Tang et al., 2015). However, current results are highly inconsistent across studies, as increased or decreased within-DMN connectivity, decreased or increased DMN-SN connectivity, as well as increased DMN-ECN connectivity have been reported (Brewer et al., 2011; Hasenkamp & Barsalou, 2012; Jang et al., 2011; Panda et al., 2016; Taylor et al., 2013-1).

Yet, these previous works rely on “static” resting-state functional connectivity, which assumes that functional connectivity is temporally static across the duration of the acquisition. However, there is evidence that functional connections fluctuate over time (Allen et al., 2014-3; Allen, Erhardt, Wei, Eichele, & Calhoun, 2012). Dynamic functional network connectivity (DFNC) is a novel technique which allows to assess the changes in functional connectivity over short periods of time (Allen et al., 2014-3; Vince D. Calhoun, Miller, Pearlson, & Adalı, 2014). Such a novel approach could thus help to better capture the changes in the functional connectivity dynamic associated with meditation practice, and possibly to solve part of the discrepancies observed in the literature. To the best of

our knowledge, no previous study has investigated the link between meditation practice and DFNC changes.

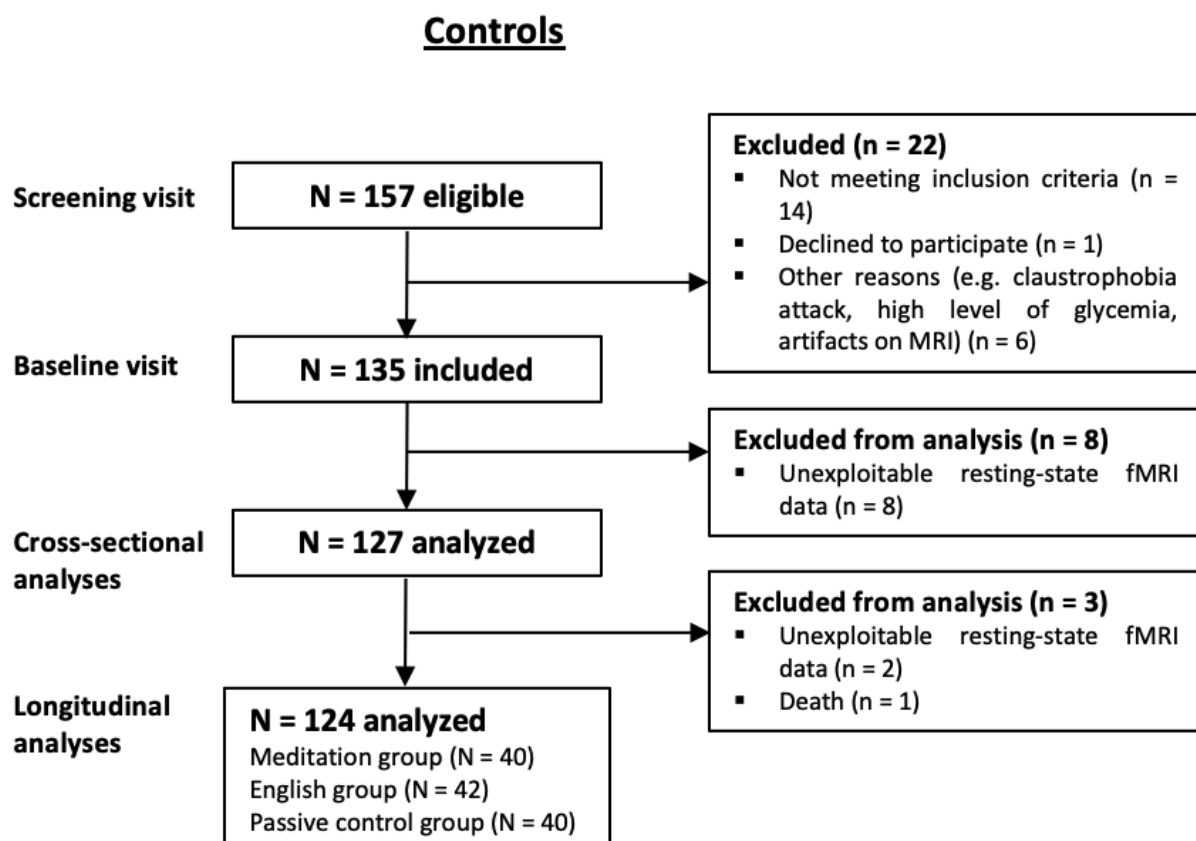
Given the diversity of meditation practices (Dahl, Lutz, & Davidson, 2015), and the difficulty to separate the effect of meditation practice per se to the effects of other aspects of the expert meditator's lifestyle in cross-sectional design studies, it remains a challenge to assess the specific effect of meditation on functional connectivity. Research on meditation intervention, while still being at its infancy, offers promising results in the context healthy ageing and the prevention of dementia, it seems particularly relevant to assess the effect of meditation intervention in healthy elderly subjects (Sikkes et al., 2020). However, most current studies assessing the effect of meditation intervention have small sample sizes and no active and passive control groups, compromising the opportunity to assess the specific effect of meditation (Berk, van Boxtel, & van Os, 2017; Gard, Hölzel, & Lazar, 2014; Sikkes et al., 2020). In addition, most of the studies currently rely on 8-week meditation-based interventions (Russell-Williams et al., 09 25, 2018), while longer durations might be needed to evidence changes in the dynamic functional connectivity of brain networks.

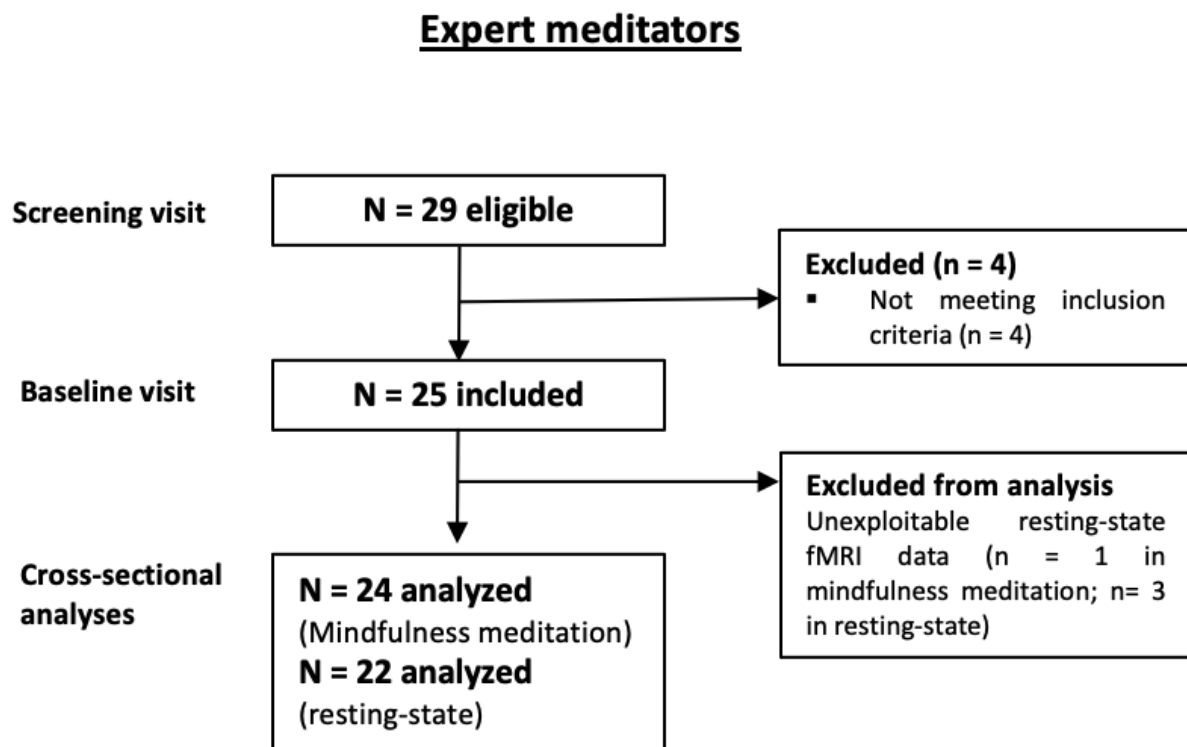
The aim of this study was to assess the DFNC patterns associated with mindfulness meditation, long-term meditation practice and meditation intervention in elderly controls. To this aim, we first investigated DFNC patterns in older expert meditators during mindfulness meditation or in resting-state compared with older controls at rest. Second, we investigated the effect of an 18-month meditation intervention on DFNC patterns compared with one passive and one active control groups within a randomized controlled trial in cognitively unimpaired older adults.

## 2. Methods

### 2.1. Participants of the cross-sectional study

We included data from 24 cognitively unimpaired older adults with high meditation expertise (“expert meditator group”), as well as 127 cognitively unimpaired older adults with no previous intensive practice of meditation (“control group”), all from the Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project (Poinsnel et al., 2018). The flow chart is represented in **Figure 1**. The Age-Well trial protocol has been described in previous publications (Lutz et al., 2018; Poinsnel et al., 2018), and is described in the **Supplementary Methods**.





**Figure 1 - Flow chart.**

### 2.1.1. Expert meditator group

Cognitively unimpaired older expert meditators were recruited in Europe through flyers, advertisement in Buddhist magazine, e-mails, and presentations in Buddhist meditation retreat centers between 2016 and February 2020. Main inclusion criteria were:

- Being over 65 years old, autonomous, living at home, being retired for at least one year, having completed at least 7 years of education, and performing within the normal range on standardized cognitive tests.
- Having extensive experience in mindfulness meditation and loving-kindness and compassion meditation
- Having intensive and regular practice of meditation (i.e., at least 10,000 hours of formal meditation in their life including at least 6 cumulative months spent in

retreat [ $\geq 8$  hours per day of formal meditation] and a regular daily meditation practice [ $\geq 6$  days a week of  $\geq 45$  minutes of meditation]).

### 2.1.2. Control group

Cognitively unimpaired older adults were recruited from the general population between 2016 to May 2018, in Caen (France). Main inclusion criteria were:

- Being over 65 years old, autonomous, living at home, retired for at least one year, had completed at least 7 years of education, were native French speakers, and performed within the normal range on standardized cognitive tests.
- Having no strong preference or aversion for an intervention group and were available to attend the intervention for the trial duration.
- Having no present or past regular or intensive practice of meditation or comparable practices (the practice is considered as regular and/or intensive if it occurs more than one day per week for more than six consecutive months over the last 10 years, and/or in case of more than five consecutive days of intensive practice over the past 10 years, and/or of more than 25 days of retreats cumulatively within the last 10 years)
- They did not speak fluent English

For all participants, main exclusion criteria were: (i) any contraindication to MRI or PET scanning; (ii) evidence of a major neurological or psychiatric disorder, including alcohol or drug abuse; (iii) history of cerebrovascular disease; (iv) presence of a chronic disease or acute unstable illness, and (v) current or recent medication that may interfere with cognitive functioning.

All participants gave their written informed consent prior to the examinations, and the Age-Well RCT was approved by local ethics committee (CPP Nord-Ouest III, Caen; trial

registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819).

## 2.2. Participants of the longitudinal study

We included baseline and longitudinal data from 124 cognitively unimpaired older adults from the Age-Well study (i.e. 124 among the 127 participants included in the cross-sectional study, as shown in the flow chart in **Figure 1**).

## 2.3. Design of the longitudinal study

The Age-well study is a monocentric, randomized, controlled, observer-blind superiority trial (RCT) (Poisnel et al., 2018).

### 2.3.1. Randomization and blinding

The Age-Well randomized control clinical trial has three parallel arms:

- An 18-month meditation arm (N = 40)
- An 18-month foreign language (English) training intervention arm (the active control arm) (N = 42)
- A no-intervention passive control arm (N = 42)

The randomization list was generated centrally by the trial statistician at the European Clinical Trials Platform & Development group (Euclid, Bordeaux, France) prior to the start of the study and kept confidentially in a secure environment. Individual allocation results were concealed in sealed envelopes. All interviewers, psychometrists and outcome assessors involved in assessments were blind to intervention condition.

### 2.3.2. Interventions

For both the meditation-based and the foreign language training interventions, participants followed:



- 2-hour weekly group sessions.
- daily home practice (at least 20 minutes per day).
- one day of more intense practice (5 hours during the day).

### ***Meditation intervention***

The meditation intervention consists of an original secular program of meditation training labeled “The Silver Sante Study Meditation Program” especially designed for this study based on pre-existing interventions with the objective of personal development and healthy aging, and is provided by expert meditator instructors in Caen. The objective of this 18-month intervention program is to develop mindfulness, kindness and compassion abilities as additional psychological resources to cope with challenges related with aging on physical, cognitive and psychological aspects. Each session contains moments of group meditation, sitting, or walking and moments of sharing and teaching (Poisnel et al., 2018). Full details can be found in the **Supplementary Materials** and in the protocol paper of the Age-Well study (Poisnel et al., 2018).

### ***Active control group: English intervention***

The English training program is a cognitively stimulating intervention structurally matched to the meditation intervention. It consists of English exercises designed to reinforce each participant’s abilities in understanding, writing and speaking. Sessions are held by mixing oral comprehension and expression activities to work in priority, the acquisition of new vocabulary and new grammatical structures (Poisnel et al., 2018). Full details can be found in the **Supplementary Materials** and in the protocol paper of the Age-Well study (Poisnel et al., 2018).

### ***Passive control group***

Participants in the passive control group are requested not to change their habit and continue living as they used to before engaging in the study and until the end of V3. They are specifically asked not to engage in meditation or foreign language training (Poisnel et al., 2018).

## **2.4. Neuroimaging acquisition**

### **2.4.1. Functional MRI acquisition**

#### ***Acquisition parameters***

Functional MRI volumes were obtained using an interleaved 2D T2\* SENSE EPI sequence designed to reduce geometric distortions using parallel imaging, short echo time, and small voxels (2D-T2\*-FFE-EPI axial, SENSE = 2.5; Time Repetition = 2400 ms; Time Echo = 30 ms; flip angle = 85°; 44 slices with no gap; slice thickness = 2.8 mm; field of view = 200x200 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 2.5x2.5 mm<sup>2</sup>; 200 volumes). Subjects were equipped with earplugs and their head was stabilized with foam pads to minimize head motion.

#### ***Resting-state fMRI acquisition***

Functional MRI volumes were collected during resting-state in both groups (at pre- and post-intervention in the control group and once in the expert meditator group). During this acquisition, subjects were asked to keep their eyes closed, while not falling asleep and to let their thoughts come and go freely.

### ***Mindfulness meditation fMRI acquisition***

Functional MRI volumes were collected during mindfulness meditation in the expert meditator group only. During this acquisition, expert meditators were asked to engage into mindfulness meditation. More precisely, they were asked to “keep their eyes closed, to relax their body and their mind and to let all experience to happen naturally in the space of consciousness”. They were told that “they had nothing to create, to block or to change, but that they should not be distracted”. They were told to “let their consciousness open, welcoming, clear, completely at ease in the present moment”.

#### **2.4.2. Anatomical MRI acquisition**

All participants underwent a structural MRI. A high-resolution T1-weighted anatomical volume was first acquired using a 3D fast field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; repetition time = 7.1 ms; echo time = 3.3 ms; flip angle = 6°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; field of view = 256x256 mm<sup>2</sup>; in plane resolution = 1x1 mm<sup>2</sup>). MRI-T1 data were segmented and normalized to the MNI space using the Segment routine implemented in SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) and smoothed with an 8 mm full-width at half-maximum Gaussian filter. A grey matter mask was obtained to be later used in the spatially constrained independent component analysis using previously published methods (La Joie et al., 2014).

#### **2.5. Preprocessing of resting state functional MRI**

Individual resting-state functional MRI datasets were first checked for motion artefacts using the TSDiffAna routine. Briefly, a variance volume was created for each subject to check that most signal variability was restricted to the cortex. As dynamic functional analyses can be blurred by head motion, datasets showing evidence for significant

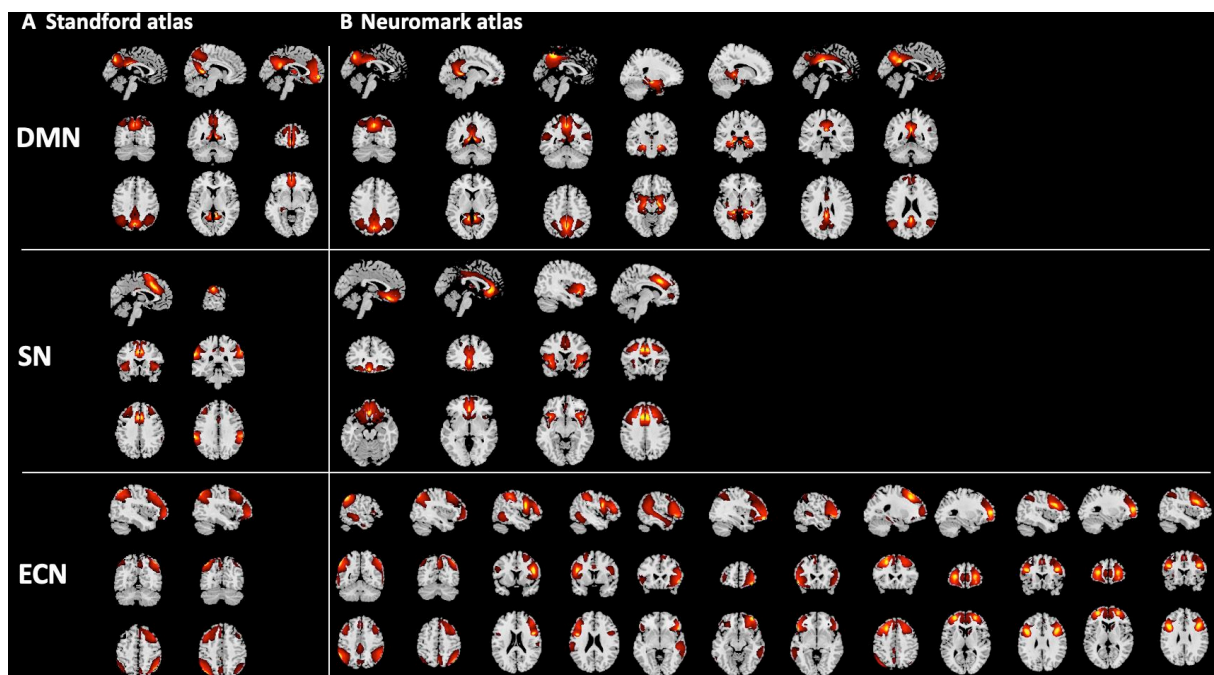
movements (> 3 mm translation or 1.5 rotation) associated with image artefacts and/or an abnormal variance distribution, were excluded from subsequent analyses (see also flow chart - Figure 1). Data were then processed using the Statistical Parametric Mapping software (SPM12) <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>, including slice timing correction, realignment to the first volume, and spatial normalization within the native space to correct for distortion effects (Villain et al., 2010). Echo planar imaging (EPI) volumes were then co-registered on the corresponding T1-weighted MRI images, normalized to the MNI space, applying the normalization parameters of the anatomical MRI, and smoothed with a 4 mm full-width at half-maximum Gaussian kernel.

## 2.6. Identification of intrinsic connectivity network

After data preprocessing, resting state data of all participants were analyzed using fully automated spatially constrained independent component analysis (ICA)(Du & Fan, 2013) as implemented in the Group ICA Of fMRI Toolbox (GIFT)(V. D. Calhoun et al., 2001) (<http://trendscenter.org/software/gift>). Spatially constrained ICA was performed using two ICA templates from independent cohorts (Du et al., 2020; Shirer, Ryali, Rykhlevskaia, Menon, & Greicius, 2012).

The first ICA template (Shirer et al., 2012), available to download at [https://findlab.stanford.edu/functional\\_ROIs.html](https://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html) reflected large scale networks and was used to decompose the data into 30 components. Among the 30 components, we selected 7 ICA components recapitulating the three intrinsic functional networks most involved in mindfulness meditation, i.e. the DMN, SN and ECN (Hasenkamp et al., 2012), which are represented in **Figure 2A**. Anatomical description of each component is detailed in **Supplementary Table 1**.

The second ICA template, available to download at <https://trendscenter.org/data/> reflect a smaller parcellation of large-scale networks (Du et al., 2020) and was used to decompose the data into 100 components. Among the 100 components, we selected 23 ICA components recapitulating the three same intrinsic functional networks most involved in mindfulness meditation, i.e. the DMN, SN and ECN (Hasenkamp et al., 2012), which are represented in **Figure 2B**. Anatomical description of each component is described in **Supplementary Table 2**.



**Figure 2 - Intrinsic connectivity networks.**

*Representation of the independent component spatial maps obtained from the fully automated spatially constrained ICA with A) the Stanford atlas and B) the Neuromark atlas. The components are categorized according to their anatomical and functional properties in three distinct functional networks: the default mode network, salience network and executive control network DMN = default mode network; SN = salience network; ECN = executive control networks*

The advantage of using a spatially constrained ICA approach is to enhance robustness to artefacts and noise compared to single-subject ICA denoising and regression-based back-reconstruction (Salman et al., 2019) and also facilitated automated component labelling and sorting. Images were masked with the grey matter mask. Following ICA, each time course was normalized using z-scaling. Time courses were detrended, despiked using 3Ddespike and filtered by a fifth-order Butterworth low-pass filter with a high-frequency cut-off of 0.15 Hz (Rachakonda, Egolf, Correa, & Calhoun, 2007).

## 2.7. Dynamic functional network connectivity

DFNC was estimated using the sliding window approach implemented in the GIFT toolbox (Iraji et al., 2020; Rachakonda et al., 2007), as described in previous publications (Allen et al., 2014-3; Vince D. Calhoun et al., 2014). Resting state data were divided into 262 sliding windows of 18 repetition times (43 sec) size, in steps of one repetition time (2.4 sec). These time windows were convolved with a Gaussian of 7.2 sec ( $r = 3$  repetition times), given that a window length between 30 and 60 sec is suitable to estimate DFNC (Prete, Bolton, & Van De Ville, 2017). Within each of these windows, we imposed a L1 norm of the precision matrix to promote sparsity. Finally, functional connectivity matrices were transformed into z-scores using Fisher's Z-transformation to stabilize variance prior to further analyses.

## 2.8. Clustering analysis

A k-means clustering was applied (Lloyd, 1982) on window functional connectivity matrices to compute reoccurring functional connectivity patterns across time and subject space (Allen et al., 2014-3; Vince D. Calhoun et al., 2014). Briefly, the optimal number of clusters (referred to as "states") was determined as equal to four ( $k=4$ ), using the elbow

criterion. Each window of each subject was then categorized to one of these connectivity states based on the similarity with the cluster centroid.

The following temporal DFNC parameters were then extracted for each subject:

- The mean time for each state (i.e., the mean time the subject spent in each state without switching to another one).
- The total time for each state (i.e., the total fraction of time the subject spent in each state).

## 2.9. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with R studio (version 4.0.3). Demographic variables were compared between groups using ANOVAs for continuous variables and a chi-square tests for categorical variables. Post hoc comparisons were performed with Tukey tests.

### 2.9.1. Cross sectional analyses

First, in order to assess the DFNC patterns associated with mindfulness meditation, we compared DFNC parameters between mindfulness meditation and resting-state within the expert meditator group (also referred as “meditation state” (Tang, Hölzel, & Posner, 2016)). Second, in order to assess the DFNC patterns associated with long-term meditation practice (also referred as “meditation trait (Tang et al., 2016)), we compared DFNC parameters between the expert meditator group and the control group, both in resting-state. Third, in order to investigate both the meditation state and trait, we compared DFNC parameters between the expert meditator group in mindfulness meditation and the control group in resting-state. In addition, the expert group in mindfulness meditation is likely to be more homogeneous than the expert group in

resting-state, as some experts might “naturally” enter into mindfulness meditation while being asked to stay “at rest”, resulting in heterogeneity across experts.

To these aims, we used ANCOVA to compare DFNC parameters (i.e., the mean and total time spent in each state and the number of transitions between states) between the two groups, controlling for age, sex and education. We replicated all analyses including only the participants who visited the states (i.e. time spent in the state > 0) to ensure that the results remained consistent.

### 2.9.2. Longitudinal analyses

In the second part of the analyses, we investigated the intervention effect with the aim of studying the specific impact of the 18-month meditation intervention on DFNC patterns in the older controls. To test whether the effect of the intervention was different between groups, we used linear mixed models including intervention groups (i.e., meditation, english and passive control groups), visits (i.e., pre- and post-intervention), and an interaction between intervention groups and visits as fixed effects, controlling for age, sex and education and using a random intercept for subjects. Tukey post-hoc tests were used when there was a significant interaction between group and visits in order to determine between which groups the effect of the intervention was significantly different. Linear mixed models were performed with the lme4 and emmeans packages implemented in R studio. Here again, all analyses were repeated including only the participants who visited the states.

## 2.10. Data availability

Data is available on request following a formal data sharing agreement and approval by the consortium and executive committee. The data sharing request form can be downloaded at <https://silversantestudy.eu/2020/09/25/data-sharing/>.



## 3. Results

### 3.1. Participant characteristics

#### 3.1.1. Participants included in the cross-sectional study

Expert meditators (N = 24) had a mean age of  $69.8 \pm 4.4$  and were composed of 36.0 % of women. Controls (N = 127) had a mean age of  $68.9 \pm 3.8$  years old and were composed of 63.8 % of women. The expert meditator group were significantly more educated ( $P = 0.008$ ) and had less women than the control group ( $P = 0.02$ ), while age was not significantly different between groups ( $P = 0.28$ ). Demographic characteristics of participants included in the cross-sectional analyses are summarized in **Table 1**.

**Table 1 - Demographic characteristics of participants included in the cross-sectional study**

	Controls (N = 127)		Expert meditators (N = 24)		P
	Mean (sd)	[min-max]	Mean (sd)	[min-max]	
<b>Age (years)</b>	68.9 (3.8)	[65-83]	69.8 (4.4)	[65-84]	0.28
<b>Sex (% of women)</b>	63.8%	-	36.0%	-	0.02
<b>Education (years)</b>	13.1 (3.14)	[7-22]	15.2 (3.46)	[9-24]	0.008

#### 3.1.2. Participants included in the longitudinal study

Participants of the English group were significantly older (post hoc Tukey-test,  $P = 0.02$ ) and less educated (pos hoc Tukey-test,  $P = 0.003$ ) compared to the passive control group. The meditation group did not differ from the English and passive control group in terms of age, sex or education. Demographic characteristics of participants included in the longitudinal analyses are summarized in **Table 2**.

**Table 2 - Demographic characteristics at baseline of participants included in the longitudinal study**

	Meditation group (N = 40)		English group (N = 42)		Passive control group (N = 42)		<i>P</i>	<i>Post hoc Tukey-test</i>
	Mean (sd)	[min- max]	Mean (sd)	[min- max]	Mean (sd)	[min- max]		
<b>Age (years)</b>	69.0 (3.8)	[65- 78]	69.8 (4.6)	[65- 83]	67.7 (2.5)	[65 -75]	0.037	English group > Passive control group ( <i>P</i> = 0.02)
<b>Sex (% of women)</b>	72.5%	-	54.8%	-	61.9%	-	0.24	
<b>Education (years)</b>	13.1 (3.17)	[7-22]	12.1 (3.05)	[7-17]	14.3 (2.91)	[7-20]	0.006	English group < Passive control group ( <i>P</i> = 0.003)

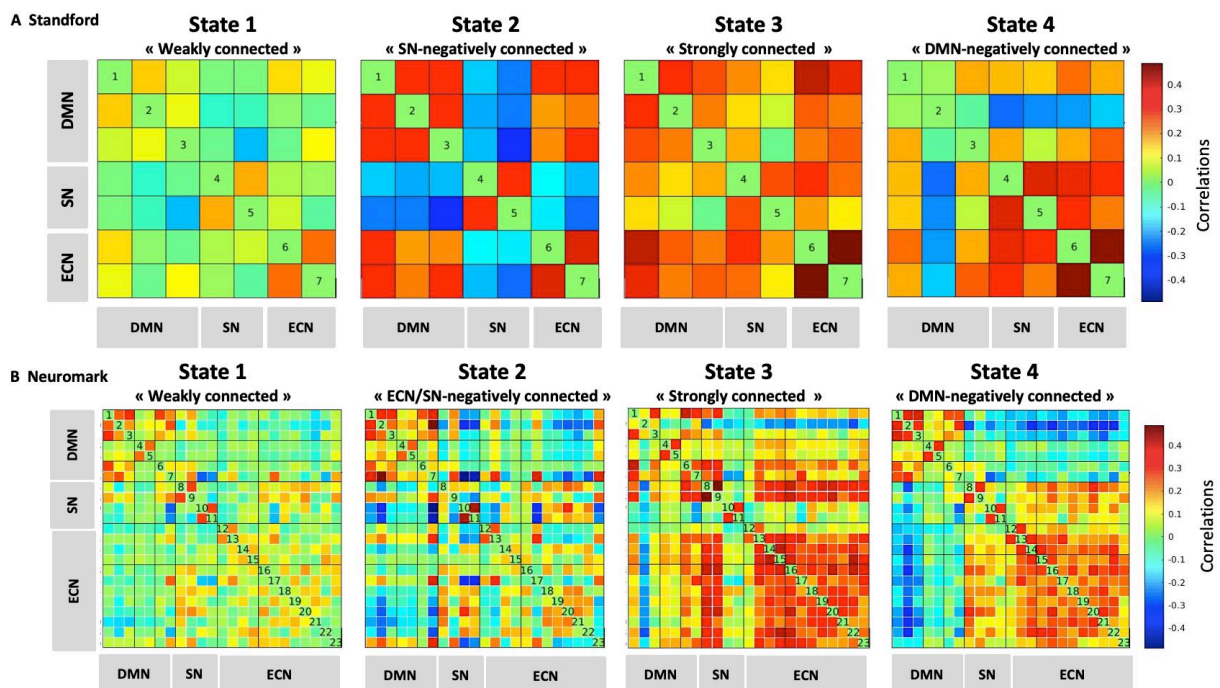
### 3.2. Dynamic connectivity states

Four states were identified from the DFNC k-mean clustering analysis, for each ICA template, for both the cross-sectional and longitudinal study. The connectivity matrix of each state is represented in **Figure 3**. As the DFNC patterns were very closed across the different analyses (cross-sectional and longitudinal), only the states of the first cross-sectional analysis are represented.

Using the Standford atlas (**Figure 3A**): State 1 ("weakly connected state") is characterized by low or neutral connectivity between and within the three networks. State 2 ("SN-negatively connected" state) is characterized by high negative connectivity between the SN and the other networks (DMN and ECN), and a strong positive connectivity between the DMN and ECN and

within each network. State 3 ("strongly connected state") is characterized by a high positive connectivity between and within the DMN, the SN and the ECN. State 4 ("DMN -negatively connected" state) is characterized by a high negative connectivity between the DMN and the other networks (SN and ECN) together with a strong positive connectivity between and within the SN and ECN. B) States from the Neuromark ICA template.

Using the Neuromark atlas (**Figure 3B**): State 1 ("weakly connected state") is characterized by low (positive or negative) or neutral (zero) connectivity between and within the three networks (DMN, SN, and ECN). State 2 ("SN/ECN-negatively connected" state) is characterized by negative or weakly positive connectivity between the SN/ECN and the DMN. State 3 ("strongly connected state") is characterized by a high positive connectivity between and within the DMN, the SN and the ECN (except for one DMN component which has a negative connectivity). State 4 ("DMN-negatively connected" state) is characterized by a strong negative connectivity between the ventral DMN and the other networks (SN and ECN) together with a strong positive connectivity between and within the SN and ECN.



### Figure 3 - Dynamic connectivity states from the Stanford and Neuromark ICA templates.

The four states identified from the DFNC analysis are represented. The color scale indicates positive (red), neutral (green), and negative (blue) connectivity between the ICA components of the DMN, SN and ECN. A) States from the Stanford ICA template. Numbers 1 to 7 refer to the ICA components represented in Figure 2A. B) States from the Neuromark ICA template. Numbers 1 to 23 refer to the ICA components represented in Figure 2B.

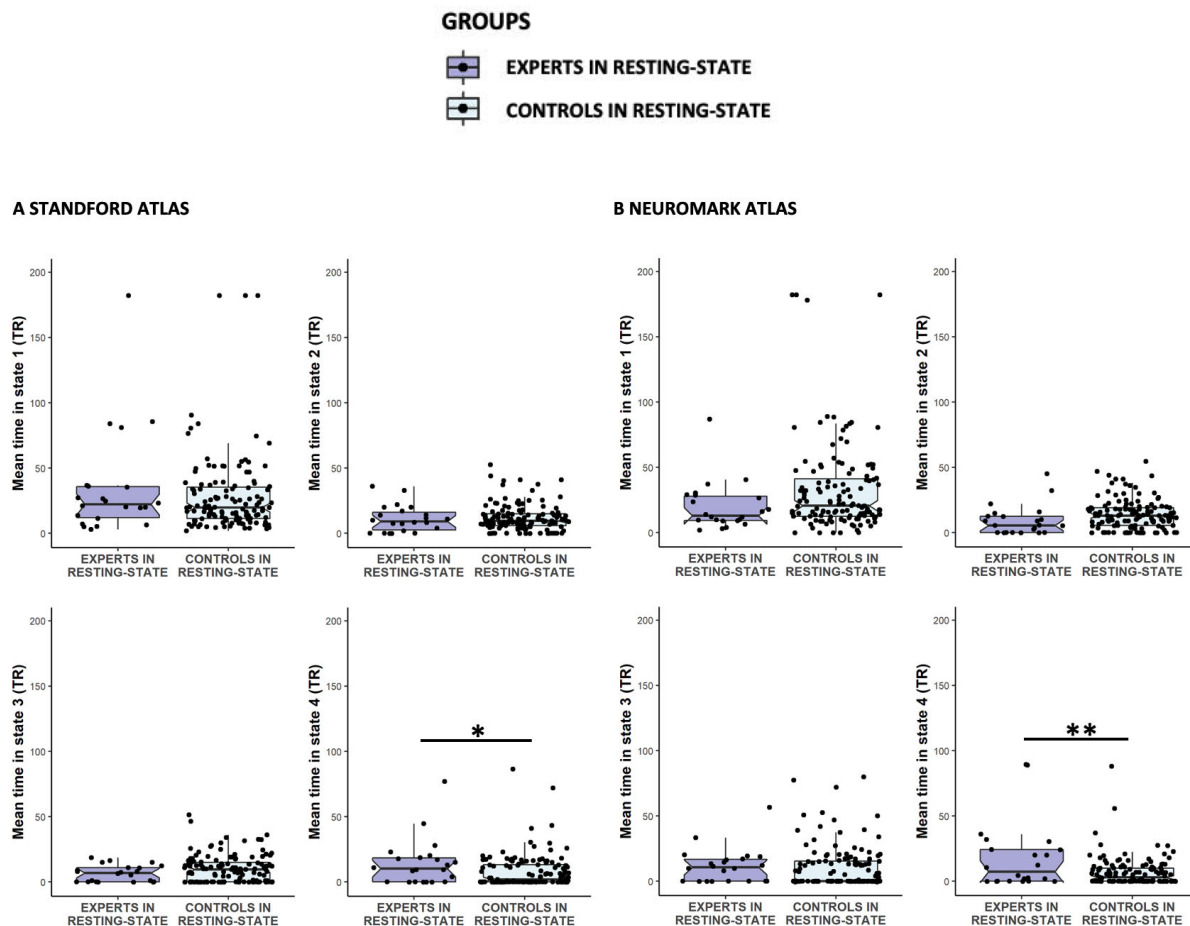
## 3.3. Cross-sectional analyses

### 3.3.1. Mindfulness meditation compared with resting-state within the expert meditator group

The mean and total times spent in the states were not significantly different between mindfulness meditation and resting-state within the expert meditator group.

### 3.3.2. Experts in resting-state compared with controls in resting-state

The mean time spent in the "DMN-negatively connected" state was significantly increased in the expert meditator group during resting-state compared with the control group in resting-state with the Stanford atlas [group main effect ( $F = 4.05$ ,  $P = 0.046$ )] and the Neuromark atlas [group main effect ( $F = 11.32$ ,  $P = 0.001$ )] (**Figure 4**). Similar results were found for the total fraction of time spent in each state with the Stanford ( $F = 4.00$ ,  $P = 0.047$ ) and Neuromark atlas ( $F = 13.29$ ,  $P = 0.0004$ ). The results remained consistent when only including the participants who visited the state with the Neuromark atlas for the mean time ( $F = 8.78$ ,  $P = 0.004$ ) and total time ( $F = 10.53$ ,  $P = 0.002$ ) but not with the Stanford atlas.



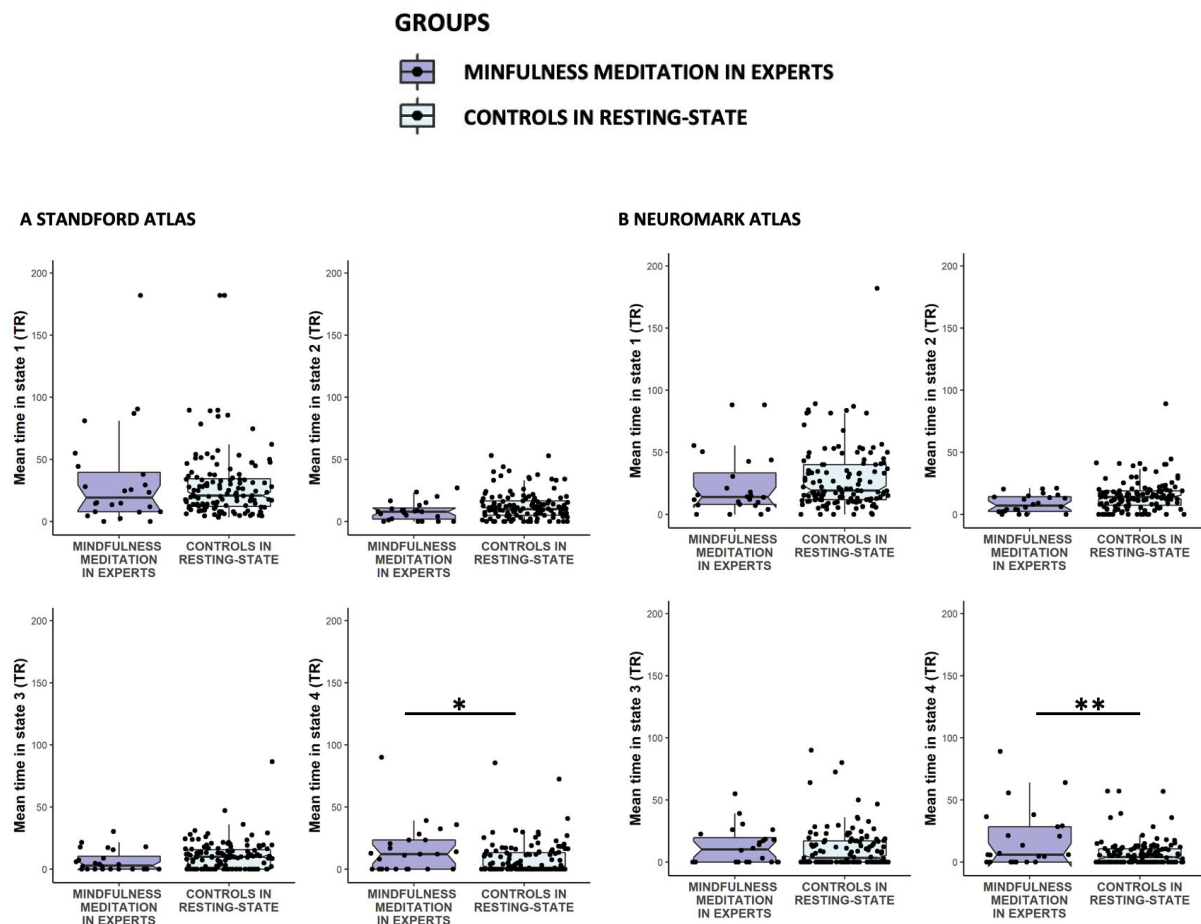
**Figure 4 - Mean time in each state (1 to 4) in expert meditators compared with controls in resting-state.**

A) *Standford atlas.* B) *Neuromark atlas.* The mean time spent in state 4 is significantly longer in the expert group compared with the control group (both groups being in resting-state), for the *Standford atlas* and the *Neuromark atlas*. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$ . The mean time in each state is expressed a number of repetition time (TR) (1 TR = 2.4 seconds).

### 3.3.3. Mindfulness meditation in experts compared with controls in resting-state

The mean time spent in the "DMN-negatively connected" state was significantly longer in the expert meditator group during mindfulness compared with the control group in resting-state with the *Standford atlas* ( $F = 6.08$ ,  $P = 0.01$ ) and the *Neuromark atlas* ( $F = 12.68$ ,  $P = 0.0005$ ) (Figure 5). Similar results were found for the total fraction of time spent in each state with the *Neuromark atlas* ( $F = 16.26$ ,  $P = 0.0008$ ) and as a trend with the *Standford atlas* ( $F = 3.61$ ,  $P = 0.059$ ). In addition, the results remained consistent when

only including the participants who visited the state with the Neuromark atlas for the mean time ( $F = 11.38$ ,  $P = 0.001$ ) and total time ( $F = 14.98$ ,  $P = 0.0002$ ) and with the Stanford atlas for the mean time ( $F = 4.50$ ,  $P = 0.037$ ) but not the total time.



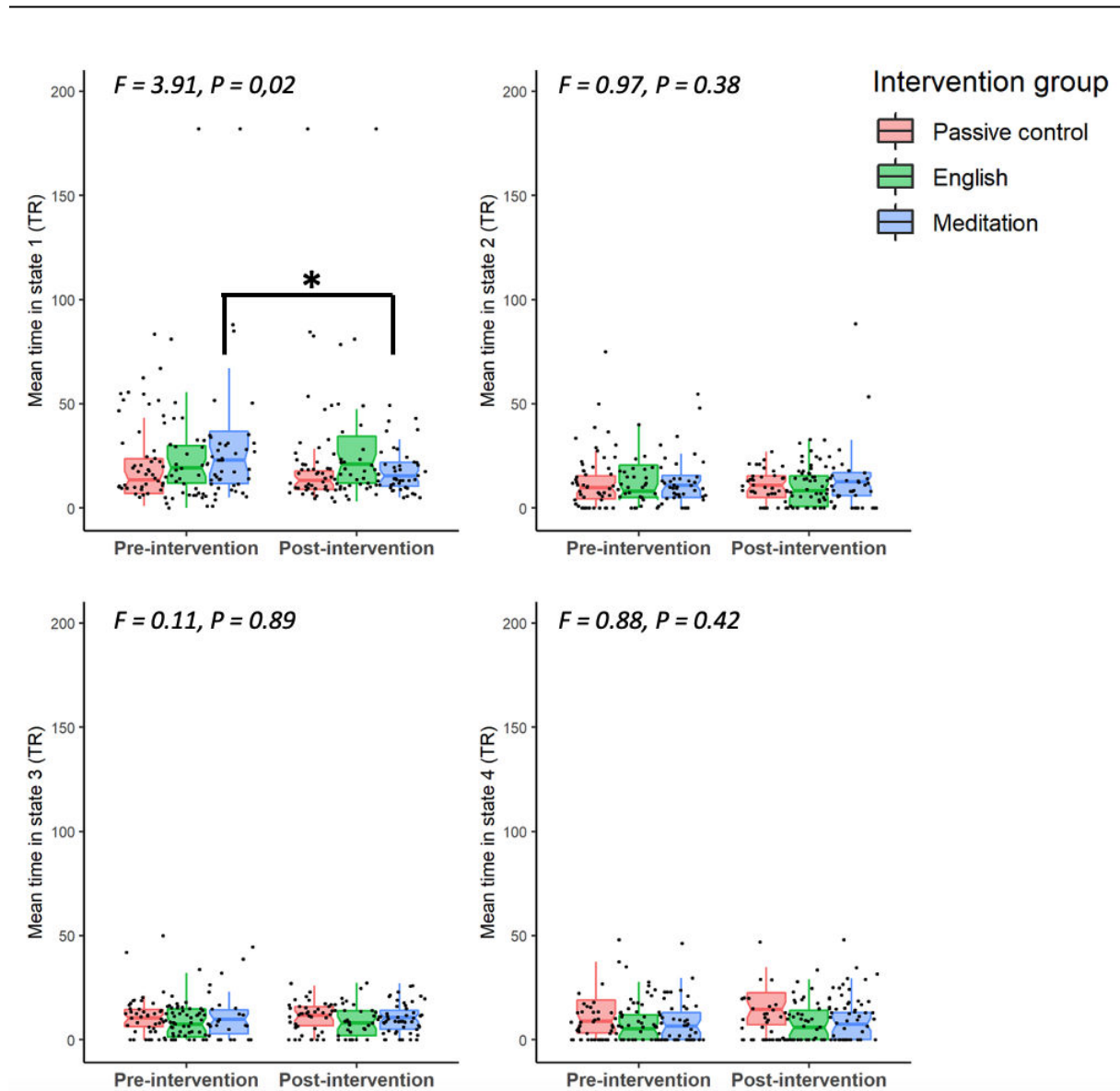
**Figure 5 - Mean time in each state (1 to 4) in mindfulness meditation in experts compared with controls in resting-state.**

A) Stanford atlas. B) Neuromark atlas. The mean time spent in state 4 is significantly longer during mindfulness in the expert group compared with the control group in resting-state for the Stanford atlas and the Neuromark atlas  $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.001$ . The mean time in each state is expressed a number of repetition time (TR) (1 TR = 2.4 seconds).

### 3.4. Longitudinal analyses

#### 3.4.1. Interaction between group and visits

Linear mixed effects models showed a significant interaction between groups and visits for the mean time spent in state 1 (“weakly connected state”) with the Stanford atlas ( $F=3.91$ ,  $P = 0.02$ ). Post hoc analyses revealed a significant decreased in the mean time spent in this state in post-intervention compared to pre-intervention in the meditation group only (post hoc Tukey-test,  $P = 0.03$ ) (**Figure 6**). This result remained consistent when only including the participants who visited the state ( $F = 3.70$ ,  $P = 0.03$ ). There was no significant interaction between group and visits for the total time spent in each state with the Stanford atlas, nor for the mean or total time in each state with the Neuromark atlas.



**Figure 6 - Mean time spent in each state (1 to 4) before and after the intervention in the meditation, english and passive control groups in resting-state.**

*Linear mixed models show a significant interaction between group and visits for the mean time spent in state 1, controlling for age, sex and education. The time spent in state 1 is significantly decreased in post-intervention compared to pre-intervention in the meditation group only (\*post hoc Tukey-test,  $P < 0.05$ ). The mean time in each state is expressed a number of repetition time (TR) (1 TR = 2.4 seconds).*



## 4. Discussion

---

In this study, we found that elderly expert meditators spent more time in a state characterized by a negative connectivity between DMN-SN and DMN-ECN and a positive connectivity between SN-ECN, both during mindfulness meditation and at rest, compared with elderly controls at rest. In addition, we found that an 18-month meditation intervention was associated with decreased time spent in a state characterized by a weak connectivity between the DMN, SN and ECN networks, while no changes were found in the active and passive control groups.

### 4.1. DFNC patterns associated with a mindfulness meditation

This study showed that mindfulness meditation state is associated with increased time spent in a “DMN-negatively connected” state, characterized by a negative DMN-SN and DMN-ECN connectivity and positive SN-ECN connectivity.

The DMN has been shown to be negatively connected (i.e., anticorrelated) with the ECN/SN during attention demanding task (Al, n.d.; Fransson, 2005; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Hellyer et al., 2014; Kelly, Uddin, Biswal, Castellanos, & Milham, 2008; Spreng, Stevens, Chamberlain, Gilmore, & Schacter, 2010; Uddin, Kelly, Biswal, Castellanos, & Milham, 2009). In addition DMN-ECN anticorrelation has been associated with better cognitive performance, notably in working memory tasks (Hampson, Driesen, Roth, Gore, & Constable, 2010), and with better attention in finger tap tasks (Kucyi, Hove, Esterman, Hutchison, & Valera, 2017-3). Furthermore, periods of reduced DMN anticorrelated activity precedes slower attentional task performance (Thompson et al., 2013; Wang, Ong, Patanaik, Zhou, & Chee, 2016). Reversely, increased DMN connectivity to SN and ECN networks could underlie lapses of attention (Sonuga-Barke & Castellanos,

2007; Weissman, Roberts, Visscher, & Woldorff, 2006). Altogether, this suggests that the “DMN-negatively connected state” is associated with attentional capacities. As mindfulness meditation notably involves the regulation of attention (Chan & Woollacott, 2007; Dahl et al., 2015; Lutz et al., 2008; Tang et al., 2007), it is possible to expect a certain degree of similarity between mindfulness meditation and attentional tasks. In line with this view, a similar “DMN negatively connected” state was also found to be increased during a sustained attentional task compared with resting-state (Denkova, Nomi, Uddin, & Jha, 2019).

However, in our study we found that the DMN component negatively connected with the SN/ECN was mainly related to posterior DMN regions (i.e., precuneus, retrosplenial cortex, parahippocampus, angular gyrus). The opposite has been shown during the attentional task, with a negative connectivity of the anterior DMN (medial prefrontal cortex). This could be related to the fact that mindfulness meditation implies attentional cognitive processes related to the self, while the sustained attention task is externally oriented (Dahl et al., 2015). Indeed, DMN subnetworks are involved in different cognitive processes (Baars, Ramsøy, & Laureys, 2003; Buckner & Carroll, 2007; Leech & Sharp, 2014; Pearson, Heilbronner, Barack, Hayden, & Platt, 2011; Vogt, Vogt, & Laureys, 2006), the posterior DMN being involved in self-referential processes (Baars et al., 2003; Buckner & Carroll, 2007; Leech & Sharp, 2014; Pearson et al., 2011; Vogt et al., 2006), while the anterior DMN is involved in decision making and planning (Alexander & Brown, 2011; Luk & Wallis, 2009). Thus, the “DMN-negatively connected state” in our study could be involved in self-oriented attention associated with mindfulness meditation.

We did not replicate this finding when comparing mindfulness meditation to the resting-state condition within the expert meditator group. This could either be due to a lack of

power given the small sample size, or because expert meditators “naturally” engaged themselves in a mindfulness meditation state while being asked to stay “at rest”. This could explain that we failed to evidence differences between the mindfulness and resting-state conditions within this group.

Importantly, the time spent in the "DMN-negatively connected" state was also increased in the expert meditator group in the resting-state condition, compared with controls. This suggests that long-term practice of meditation throughout the life induces long-lasting functional connectivity changes. This result sounds particularly consistent with a previous study which showed increased time spent in a similar "DMN negatively connected state" after a 6-week mindfulness meditation intervention (Mooneyham, Mrazek, Mrazek, Mrazek, et al., 2016). In addition, previous studies have also evidence long-lasting functional connectivity changes in expert meditators, notably within the DMN , SN and ECN networks (Brewer et al., 2011; Hasenkamp & Barsalou, 2012; Jang et al., 2011; Panda et al., 2016; Taylor et al., 2013-1).

Finally, higher time spent in the “DMN-negatively connected” state has been previously identified (Dautricourt et al., submitted) to be associated with increased cognitive reserve (i.e., higher engagement in educational, occupational, leisure, social and physical activities across the lifespan) and decreased cardiovascular risks, all associated with decreased Alzheimer’s disease risk. Thus, this suggests that mindfulness meditation in elderly expert meditators is associated with increased time spent in a state associated with Alzheimer’s disease protective factors.

#### 4.2. Impact on mindfulness meditation intervention on DFNC patterns

We found that the 18-month meditation intervention was associated with reduced time spent in a state with weak connectivity between the DMN, SN and ECN networks, while no changes were found in the active and passive control groups.

The time spent in similar “weakly connected” states have been found to be increased with age (Tian, Li, Wang, & Yu, 2018), as well as in various pathological conditions including subjective cognitive decline (Chen, Lu, Zhang, Sun, & Chen, 2021), mild cognitive impairment (Díez-Cirarda et al., 2018; Du et al., 2020), Alzheimer’s disease (Du et al., 2020), stroke (Bonkhoff et al., 2020), Parkinson’s disease (Fiorenzato et al., 2019), major depressive disorder (Yao et al., 2019) and schizophrenia (Lottman et al., 2017). This state could thus be a marker of brain vulnerability to ageing, neurodegenerative and psychiatric diseases. Thus, our result suggests that an 18-month meditation intervention can reduce this marker of brain vulnerability. In addition, the “weakly connected” state has been found to be the state that is the most frequent in our and in previous studies (Allen et al., 2014-3), as participants spent about half of the acquisition time in this state. This state has been shown to be closed to the stationary functional connectivity state (i.e., to the mean functional connectivity state across the whole period of acquisition). It could represent the average of several other states which are not enough frequent or distinct to be separated (Allen et al., 2014-3). Interestingly, “weakly connected” states have been shown to be more frequent during rest than during task (Denkova et al., 2019) and to be increased during deep sleep (Zhou et al., 2019). Thus, the weakly connected state could be a “non-specific” state, possibly related to any specific engagement in a cognitive task.

It is noteworthy that we do not observe the same effect between mindfulness meditation trait (i.e., increased time in DMN negatively connected state) and meditation intervention (i.e., decreased time in the weakly connected state). This could be related to the fact that

meditation resulting from a long-term practice, and meditation experience, resulting from a relatively short-term intervention, result in different effect on DFNC. Indeed, it has been shown that short-term versus long-term meditation training have distinct effect on functional connectivity changes (Baron Short et al., 2010; Kral et al., 2018). Thus, it is possible that meditation effects on functional connectivity changes over time together with increased practice experience.

To the best of our knowledge, only one previous study investigated the impact on mindfulness meditation intervention on DFNC. This study found increased time in a “DMN negatively connected” state after a 6-weeks mindfulness meditation intervention (Mooneyham, Mrazek, Mrazek, Mrazek, et al., 2016). We did not replicate this finding in our study. This could be due to the fact that we used different methodology to select the networks of interest (seed-based versus ICA in our study). Alternatively, this discrepancy could reflect the fact that the meditation intervention duration was different (6 weeks versus 18 months in our study).

Furthermore, we did not replicate our finding with the Neuromark atlas which captures sub-domain instead of large-scaled network. This could be related to the fact that meditation intervention only impacts dynamics of large scaled networks, or because we lack sensitivity to detect more subtle changes within subnetworks.

Finally, the time spent in a “weakly connected” state has been associated with decreased cognitive reserve (i.e., lower cognitive activities across the lifespan) and higher level of LDL-cholesterol, all associated with higher Alzheimer’s disease risk (Dautricourt et al., submitted). This suggests that meditation intervention in elderly subjects is associated in decreased time spent in a state associated with Alzheimer’s disease risk factors.

### 4.3. Limitations and future directions

There are several limitations to this study. First, the study of DFNC is still in the exploratory stage. Thus, replication of these findings in external cohorts are needed. Second, although we controlled for age, sex and education, expert meditators were different to controls, notably in terms of education level. In addition, they could also differ in terms of other parameters including diet, cognitive or physical activity, which could also impact brain functional connectivity. Replication of these finding with more balanced groups is thus required. Third, although we found some consistency across our results, caution in interpreting the results is warranted due to the number of models conducted, which could lead to spurious findings. Lastly, our analyses focused on cognitive networks, while other networks could also be impacted by meditation, which could be investigated in future studies.

### 4.4. Conclusion

Dynamic functional connectivity analysis offers novel insights into the temporal properties of functional brain networks and is particularly relevant to study the brain network configurations associated with meditation. In this study, we used both cross-sectional and longitudinal analyses to investigate the DFNC patterns associated with meditation practice. First, during mindfulness meditation, there is increased time spend in a state with DMN anticorrelation with the SN and ECN networks which could represent a brain configuration associated with attention to oneself, and with decreased Alzheimer' disease risk. Second, this state is also increased at rest, in elderly expert meditators, and could thus represent a brain signature of long-term meditation expertise. Third, the time spent in a weakly connected state, which has been associated with increased risk for Alzheimer's disease, is decreased after an 18-month meditation intervention in older

adults. Therefore, this suggests that there is both short term and long-term effects of meditation on dynamic functional network connectivity in elderly subjects which could be protective against Alzheimer's disease.

## 5. Acknowledgment

---

The authors are grateful to Séverine Fauvel, Victor Ferment, Marine Faure, Jeanne Lepetit, and Marie Saville for their help with recruitment and data acquisition and to Inserm administrative financial and legal departments, Inserm Transfert (Delphine Smagghe) and Aurélia Cognet for the administrative support. We acknowledge the members of the Medit-Ageing Research Group, Rhonda Smith, Charlotte Reid, Euclid team (Eric Frison), the sponsor (Pôle de Recherche Clinique at Inserm, Hélène Esperou), and all the participants of the study for their contribution.

The Medit-Ageing Research Group: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Caen, France: Eider M. Arenaza-Urquijo, PhD; Florence Allais; Claire André, PhD; Julien Asselineau, PhD; Alexandre Bejanin, PhD; Pierre Champetier, MSc; Gaël Chételat, PhD; Anne Chocat, MD; Sophie Dautricourt, MD, MSc; Robin De Flores, PhD; Marion Delarue, MSc; Stéphanie Egret, MSc; Francesca Felisatti, MSc; Eglantine Ferrand Devouge, MD; Eric Frison, MD; Julie Gonneaud, PhD; Marc Heidmann, MSc; Thien (Titi) Huong Tran (Dolma); Elizabeth Kuhn, MSc; Gwendoline Le Du, MSc; Brigitte Landeau, MSc; Valérie Lefranc; Antoine Lutz, PhD; Florence Mezenge, BA; Inès Moulinet, MSc; Valentin Ourry, MSc; Cassandre Palix, MSc; Léo Paly; Géraldine Poisnel, PhD; Anne Quillard, MD; Géraldine Rauchs, PhD; Stéphane Rehel, MSc; Florence Requier, MSc; Edelweiss Tournon, MSc; Denis Vivien, PhD; Caitlin Ware, MSc. University of Geneva, Geneva, Switzerland: Sebastian Baez Lugo, MSc; Olga Klimecki, PhD; Patrik Vuilleumier, MD. University of Exeter, Exeter, United Kingdom: Thorsten Barnhofer, PhD. University of Liege, Liege, Belgium: Fabienne Collette, PhD; Eric Salmon, MD, PhD. Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France: Vincent De La Sayette, MD, PhD; Pascal Delamillieure, MD, PhD. Independent meditation teachers, Caen, France: Martine Batchelor; Axel Beaugonin; Francis Gheysen,



MD. University College London, United Kingdom: Harriet Demnitz-King, MSc; Natalie Marchant, PhD; Tim Whitfield, MSc. Université de Caen, Caen, France: Corinne Schimmer, MSc; Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Dresden, Germany: Miranka Wirth, PhD.

## 6. Funding sources

---

The Age-Well and SCD-Well Randomised Controlled Trials are part of the Medit-Ageing project funded through the European Union in Horizon 2020 program related to the call PHC22 "Promoting mental well-being in the ageing population" and under grant agreement No667696.

## 7. Conflict of Interest Disclosures

---

GC has received research support from the EU's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement number 667696), Inserm, Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur, Fondation Alzheimer, Programme Hospitalier de Recherche Clinique, Région Normandie, Association France Alzheimer et maladies apparentées and Fondation Vaincre Alzheimer (all to Inserm), and personal fees from Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur. All other authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

## 8. References

---

- Al, F. M. D. et. (n.d.). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. - PubMed - NCBI. Retrieved August 25, 2018, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976020>
- Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2011). Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nature Neuroscience*, *14*(10), 1338–1344. doi:10.1038/nn.2921
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014-3). Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State. *Cerebral Cortex*, *24*(3), 663–676. doi:10.1093/cercor/bhs352
- Allen, E. A., Erhardt, E. B., Wei, Y., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2012). Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data: a simulation study. *NeuroImage*, *59*(4), 4141–4159. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.010
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, *65*(4), 550–562. doi:10.1016/j.neuron.2010.02.005
- Baars, B. J., Ramsøy, T. Z., & Laureys, S. (2003). Brain, conscious experience and the observing self. *Trends in Neurosciences*, *26*(12), 671–675. doi:10.1016/j.tins.2003.09.015
- Baron Short, E., Kose, S., Mu, Q., Borckardt, J., Newberg, A., George, M. S., & Kozel, F. A. (2010). Regional brain activation during meditation shows time and practice effects: an exploratory FMRI study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, *7*(1), 121–127. doi:10.1093/ecam/nem163
- Berk, L., van Boxtel, M., & van Os, J. (2017). Can mindfulness-based interventions influence cognitive functioning in older adults? A review and considerations for future research. *Aging & Mental Health*, *21*(11), 1113–1120. doi:10.1080/13607863.2016.1247423
- Bonkhoff, A. K., Espinoza, F. A., Gazula, H., Vergara, V. M., Hensel, L., Michely, J., ... Grefkes, C. (2020). Acute ischaemic stroke alters the brain's preference for distinct dynamic connectivity states. *Brain: A Journal of Neurology*, *143*(5), 1525–1540. doi:10.1093/brain/awaa101
- Brewer, J. A., Worhunsky, P. D., Gray, J. R., Tang, Y.-Y., Weber, J., & Kober, H. (2011). Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(50), 20254–20259. doi:10.1073/pnas.1112029108
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 1–38. doi:10.1196/annals.1440.011

- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 49–57. doi:10.1016/j.tics.2006.11.004
- Calhoun, V. D., Adali, T., McGinty, V. B., Pekar, J. J., Watson, T. D., & Pearlson, G. D. (2001). fMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent components analysis. *NeuroImage*, 14(5), 1080–1088. doi:10.1006/nimg.2001.0921
- Calhoun, Vince D., Miller, R., Pearlson, G., & Adali, T. (2014). The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. *Neuron*, 84(2), 262–274. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.015
- Chan, D., & Woollacott, M. (2007). Effects of level of meditation experience on attentional focus: is the efficiency of executive or orientation networks improved? *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 13(6), 651–657. doi:10.1089/acm.2007.7022
- Chen, Q., Lu, J., Zhang, X., Sun, Y., & Chen, W. (2021). Alterations in Dynamic Functional Connectivity in Individuals With Subjective Cognitive Decline. *Lausanne*. doi:10.3389/fnagi.2021.646017
- Dahl, C. J., Lutz, A., & Davidson, R. J. (2015). Reconstructing and deconstructing the self: cognitive mechanisms in meditation practice. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(9), 515–523. doi:10.1016/j.tics.2015.07.001
- Denkova, E., Nomi, J. S., Uddin, L. Q., & Jha, A. P. (2019). Dynamic brain network configurations during rest and an attention task with frequent occurrence of mind wandering. *Human Brain Mapping*. doi:10.1002/hbm.24721
- Díez-Cirarda, M., Strafella, A. P., Kim, J., Peña, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage: Clinical*, Vol. 17, pp. 847–855. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.013
- Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. (n.d.). Retrieved December 12, 2017, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680293/>
- Du, Y., & Fan, Y. (2013). Group information guided ICA for fMRI data analysis. *NeuroImage*, 69, 157–197. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.008
- Du, Y., Fu, Z., Sui, J., Gao, S., Xing, Y., Lin, D., ... Calhoun, V. D. (2020). NeuroMark: an automated and adaptive ICA based pipeline to identify reproducible fMRI markers of brain disorders. *NeuroImage: Clinical*, 102375. doi:10.1016/j.nicl.2020.102375
- Fiorenzato, E., Strafella, A. P., Kim, J., Schifano, R., Weis, L., Antonini, A., & Biundo, R. (2019). Dynamic functional connectivity changes associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(9), 2860–2872. doi:10.1093/brain/awz192

- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping, 26*(1), 15–29. doi:10.1002/hbm.20113
- Gard, T., Hölzel, B. K., & Lazar, S. W. (2014). The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: a systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1307*, 89–103. doi:10.1111/nyas.12348
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100*(1), 253–258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews. Neuroscience, 2*(10), 685–694. doi:10.1038/35094500
- Hampson, M., Driesen, N., Roth, J. K., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2010). Functional connectivity between task-positive and task-negative brain areas and its relation to working memory performance. *Magnetic Resonance Imaging, 28*(8), 1051–1057. doi:10.1016/j.mri.2010.03.021
- Hasenkamp, W., & Barsalou, L. W. (2012). Effects of Meditation Experience on Functional Connectivity of Distributed Brain Networks. *Frontiers in Human Neuroscience, 6*. doi:10.3389/fnhum.2012.00038
- Hasenkamp, W., Wilson-Mendenhall, C. D., Duncan, E., & Barsalou, L. W. (2012). Mind wandering and attention during focused meditation: a fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. *NeuroImage, 59*(1), 750–760. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.008
- Hellyer, P. J., Shanahan, M., Scott, G., Wise, R. J. S., Sharp, D. J., & Leech, R. (2014). The control of global brain dynamics: opposing actions of frontoparietal control and default mode networks on attention. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 34*(2), 451–461. doi:10.1523/JNEUROSCI.1853-13.2014
- Iraji, A., Faghiri, A., Lewis, N., Fu, Z., Rachakonda, S., & Calhoun, V. D. (2020). Tools of the trade: Estimating time-varying connectivity patterns from fMRI data. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. doi:10.1093/scan/nsaa114
- Jang, J. H., Jung, W. H., Kang, D.-H., Byun, M. S., Kwon, S. J., Choi, C.-H., & Kwon, J. S. (2011). Increased default mode network connectivity associated with meditation. *Neuroscience Letters, 487*(3), 358–362. doi:10.1016/j.neulet.2010.10.056
- Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage, 39*(1), 527–537. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.008
- Kral, T. R. A., Schuyler, B. S., Mumford, J. A., Rosenkranz, M. A., Lutz, A., & Davidson, R. J. (2018). Impact of short- and long-term mindfulness meditation training on amygdala

- reactivity to emotional stimuli. *NeuroImage*, 181, 301–313. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.07.013
- Kucyi, A., Hove, M. J., Esterman, M., Hutchison, R. M., & Valera, E. M. (2017-3). Dynamic Brain Network Correlates of Spontaneous Fluctuations in Attention. *Cerebral Cortex*, 27(3), 1831–1840. doi:10.1093/cercor/bhw029
- La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., ... Chételat, G. (2014). Intrinsic Connectivity Identifies the Hippocampus as a Main Crossroad between Alzheimer's and Semantic Dementia-Targeted Networks. *Neuron*, 81(6), 1417–1428. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.026
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 1), 12–32. doi:10.1093/brain/awt162
- Lloyd, S. (1982). Least squares quantization in PCM. *IEEE Transactions on Information Theory / Professional Technical Group on Information Theory*, 28(2), 129–137. doi:10.1109/TIT.1982.1056489
- Lottman, K. K., Kraguljac, N. V., White, D. M., Morgan, C. J., Calhoun, V. D., Butt, A., & Lahti, A. C. (2017). Risperidone Effects on Brain Dynamic Connectivity-A Prospective Resting-State fMRI Study in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry / Frontiers Research Foundation*, 8, 14. doi:10.3389/fpsy.2017.00014
- Luk, C.-H., & Wallis, J. D. (2009). Dynamic encoding of responses and outcomes by neurons in medial prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(23), 7526–7539. doi:10.1523/JNEUROSCI.0386-09.2009
- Lutz, A., Jha, A. P., Dunne, J. D., & Saron, C. D. (2015). Investigating the phenomenological matrix of mindfulness-related practices from a neurocognitive perspective. *The American Psychologist*, 70(7), 632–658. doi:10.1037/a0039585
- Lutz, A., Klimecki, O. M., Collette, F., Poissnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Marchant, N. L., ... Medit-Ageing Research Group. (2018). The Age-Well observational study on expert meditators in the Medit-Ageing European project. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 4(1), 756–764. doi:10.1016/j.trci.2018.11.002
- Lutz, A., Slagter, H. A., Dunne, J. D., & Davidson, R. J. (2008). Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(4), 163–169. doi:10.1016/j.tics.2008.01.005
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5810), 393–395. doi:10.1126/science.1131295
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5–6), 655–667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0

- Mooneyham, B. W., Mrazek, M. D., Mrazek, A. J., Mrazek, K. L., Phillips, D. T., & Schooler, J. W. (2016). States of Mind: Characterizing the Neural Bases of Focus and Mind-wandering through Dynamic Functional Connectivity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *29*(3), 495–506. doi:10.1162/jocn\_a\_01066
- Mooneyham, B. W., Mrazek, M. D., Mrazek, A. J., & Schooler, J. W. (2016). Signal or noise: brain network interactions underlying the experience and training of mindfulness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1369*(1), 240–256. doi:10.1111/nyas.13044
- Panda, R., Bharath, R. D., Upadhyay, N., Mangalore, S., Chennu, S., & Rao, S. L. (2016). Temporal Dynamics of the Default Mode Network Characterize Meditation-Induced Alterations in Consciousness. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 372. doi:10.3389/fnhum.2016.00372
- Pearson, J. M., Heilbronner, S. R., Barack, D. L., Hayden, B. Y., & Platt, M. L. (2011). Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(4), 143–151. doi:10.1016/j.tics.2011.02.002
- Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., ... Chételat, G. (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, Vol. 4, pp. 714–723. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011
- Preti, M. G., Bolton, T. A. W., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, *160*, 41–54. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.12.061
- Rachakonda, S., Egolf, E., Correa, N., & Calhoun, V. (2007). Group ICA of fMRI toolbox (GIFT) manual. *Dostupnez [Cit 2011-11-5]*. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/Vince\\_Calhoun/publication/228988251\\_Group\\_ICA\\_of\\_fMRI\\_toolbox\\_GIFT\\_manual/links/0046351dc30e8ed290000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Vince_Calhoun/publication/228988251_Group_ICA_of_fMRI_toolbox_GIFT_manual/links/0046351dc30e8ed290000000.pdf)
- Russell-Williams, J., Jaroudi, W., Perich, T., Hoscheidt, S., El Haj, M., & Moustafa, A. A. (09 25, 2018). Mindfulness and meditation: treating cognitive impairment and reducing stress in dementia. *Reviews in the Neurosciences*, *29*(7), 791–804. doi:10.1515/revneuro-2017-0066
- Salman, M. S., Du, Y., Lin, D., Fu, Z., Fedorov, A., Damaraju, E., ... Calhoun, V. D. (2019). Group ICA for identifying biomarkers in schizophrenia: 'Adaptive' networks via spatially constrained ICA show more sensitivity to group differences than spatio-temporal regression. *NeuroImage: Clinical*, Vol. 22, p. 101747. doi:10.1016/j.nicl.2019.101747
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cerebral Cortex*, *22*(1), 158–165. doi:10.1093/cercor/bhr099
- Sikkas, S. A. M., Tang, Y., Jutten, R. J., Wesselman, L. M. P., Turkstra, L. S., Brodaty, H., ... Bahar-Fuchs, A. (2020). Toward a theory-based specification of non-pharmacological treatments in aging and dementia: Focused reviews and methodological

- recommendations. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. doi:10.1002/alz.12188
- Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(7), 977–986. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.02.005
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Chamberlain, J. P., Gilmore, A. W., & Schacter, D. L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*, 53(1), 303–317. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.016
- Tang, Y.-Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(4), 213. doi:10.1038/nrn3916
- Tang, Y.-Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (2016). [Review of *Traits and states in mindfulness meditation*]. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(1), 59. doi:10.1038/nrn.2015.7
- Tang, Y.-Y., Ma, Y., Wang, J., Fan, Y., Feng, S., Lu, Q., ... Posner, M. I. (2007). Short-term meditation training improves attention and self-regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(43), 17152–17156. doi:10.1073/pnas.0707678104
- Taylor, V. A., Daneault, V., Grant, J., Scavone, G., Breton, E., Roffe-Vidal, S., ... Beauregard, M. (2013-1). Impact of meditation training on the default mode network during a restful state. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(1), 4–14. doi:10.1093/scan/nsr087
- The wandering brain: Meta-analysis of functional neuroimaging studies of mind-wandering and related spontaneous thought processes. (2015). *NeuroImage*, 111, 611–621. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.039
- Thompson, G. J., Magnuson, M. E., Merritt, M. D., Schwarb, H., Pan, W.-J., McKinley, A., ... Keilholz, S. D. (2013). Short-time windows of correlation between large-scale functional brain networks predict vigilance intraindividually and interindividually: Short-Time Window Activity Predicts Vigilance. *Human Brain Mapping*, 34(12), 3280–3298. doi:10.1002/hbm.22140
- Tian, L., Li, Q., Wang, C., & Yu, J. (2018). Changes in dynamic functional connections with aging. *NeuroImage*, 172, 31–39. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.01.040
- Uddin, L. Q., Kelly, A. M., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2009). Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Human Brain Mapping*, 30(2), 625–637. doi:10.1002/hbm.20531
- Villain, N., Fouquet, M., Baron, J.-C., Mézence, F., Landeau, B., De La Sayette, V., ... Chételat, G. (2010). Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(11), 3301–3314. doi:10.1093/brain/awq203



- Vogt, B. A., Vogt, L., & Laureys, S. (2006). Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *NeuroImage*, 29(2), 452–466. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.048
- Wang, C., Ong, J. L., Patanaik, A., Zhou, J., & Chee, M. W. L. (2016). Spontaneous eyelid closures link vigilance fluctuation with fMRI dynamic connectivity states. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(34), 9653–9658. doi:10.1073/pnas.1523980113
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, 9(7), 971–978. doi:10.1038/nn1727
- Yao, Z., Shi, J., Zhang, Z., Zheng, W., Hu, T., Li, Y., ... Hu, B. (2019). Altered dynamic functional connectivity in weakly-connected state in major depressive disorder. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(11), 2096–2104. doi:10.1016/j.clinph.2019.08.009
- Zhou, S., Zou, G., Xu, J., Su, Z., Zhu, H., Zou, Q., & Gao, J.-H. (2019). Dynamic functional connectivity states characterize NREM sleep and wakefulness. *Human Brain Mapping*. doi:10.1002/hbm.24770

# **Dynamic functional connectivity states associated with meditation**

## **Supplementary Materials**

# 1. Supplementary Methods <sup>1</sup>

---

## 1.1. Design of the Age-well randomized controlled trial

### 1.1.1. Participants

The Age-Well RCT includes 135 cognitively unimpaired older adults. Participants were recruited in three successive cohorts of 43, 50 and 44 participants, respectively, spaced about 6 months apart.

### 1.1.2. Groups

The Age-Well randomized control clinical trial has three parallel arms:

- An 18-month meditation arm
- An 18-month foreign language (English) training intervention arm (the active control)
- A no-intervention passive control arm.

### 1.1.3. Randomization

The randomization list was generated centrally by the trial statistician at the European Clinical Trials Platform & Development group (Euclid, Bordeaux, France) prior to the start of the study and kept confidentially in a secure environment. Individual allocation results (ID number - allocated group) were concealed in sealed envelopes with the participant ID number by Euclid statistician, then sent to the study project manager.

### 1.1.4. Blinding

The trial is observer-blind, meaning that all interviewers, psychometrists and outcome assessors involved in assessments were blind to intervention condition.

## 1.2. Interventions

### 1.2.1. Overview

The 18-month intervention period starts just after the randomization step for each of the three cohorts. During the study, participants are strongly encouraged not to practice the activity proposed in the other arms (groups). The meditation and the foreign language training interventions are structurally equivalent in overall course length, class time, and home activities and matched in administration, dosage, and duration. The number of teachers per class and their level of expertise are equal in both interventions. Participants are encouraged to participate in all those activities during the whole period of the intervention (i.e., 18 months).

For both the meditation and the foreign language training interventions, each weekly group session is divided into three parts: presentation of a theme, sharing, and formal practice. The first two sessions of each month include an equal share of these three parts (3x40min), session 3 includes more sharing (30/60/30min) and session 4 more practice (30/30/60). For both interventions, participants benefit from media (manual and audio) for their practice. The media (text, images, audio, video) and activities (alone, in pairs, in groups) rotation help to maintain interest and motivation. In addition, participants have to complete daily practice 20 runlogs at home and throughout the intervention on an electronic tablet to inform on their practice (duration, nature, difficulty and pleasantness level).

Monthly meetings are organized between the scientific investigators and the teachers of both interventions to optimize the intervention monitoring, and homogeneity. The teachers in charge of the intervention can also contact the scientific investigators at any

time to keep them informed about any aspects related to the intervention or to the participants, to ensure that the care and follow-up of the participants are optimal.

### 1.2.2. Meditation intervention

The teaching content of the meditation intervention is shaped in 9 months dedicated to the teaching of mindfulness meditation followed by 9 months dedicated to the teaching of the meditation on loving kindness and compassion. A new educational theme is introduced each month during the first session and is further developed, practiced and discussed in the other sessions of the month. Mindfulness, or attentive presence, consists of cultivating a vigilant awareness of one's own thoughts, actions, emotions and motivations. The participant learns to intentionally pay attention to his or her internal or external experiences in the present moment, without making any value judgment. The happy mental states (mental calm, compassion) or unhappy mental states (ruminations, difficult emotions) are observed without identifying or being absorbed by these experiences. The aim is that the present moment is lived in a more open and flexible way and is less dominated by mental conditioning that is a source of suffering. The mindfulness portion of this program is directly adapted from an 8-month mindfulness-based intervention especially designed for older adults and validated on a group of Francophone older adults.

The practice of kindness-based meditation (short for loving-kindness and compassion meditations) is aimed at improving the relationship with oneself and to the world by addressing in a more positive perspective emotions such as shame, self-criticism, or anger, and by developing gratitude and appreciation for positive experiences such as caring love or compassion. Building on the non-judgmental monitoring capacity developed in mindfulness meditation, the participants will learn to cultivate self-

acceptance and kindness toward oneself for instance in relation to one's negative thoughts, distractions, difficult emotions, unpleasant physical sensations to foster appreciation toward positive qualities of one's mind (joy, contentment, ...). The participants then learn to extend a similar attitude of care and loving-kindness toward their loved ones, toward neutral persons (e.g. stranger), or toward difficult persons, ultimately recognizing that the need for comfort, security, and happiness is shared by all living beings.

There is one day of meditation with about 5 hours of practice during which participants immerse themselves more intensively into meditation practices.

#### 1.2.3. English intervention

A positioning test is proposed during the inclusion visit at the end of the diagnostic battery (Table 1) to allow a precise assessment of the initial level of each participant. If the number of participants in the foreign language training group is higher than 15, subgroups of levels based on this test are established to facilitate teaching. The intervention consists of English exercises designed to reinforce each participant's abilities in understanding, writing and speaking. Sessions are held by mixing oral comprehension and expression activities to work in priority, the acquisition of new vocabulary and new grammatical structures. A large place is given to the recognition of the concepts discussed in previous courses. The progress of the participants is evaluated according to a training follow-up document and personalized or group-oriented help as needed. A day of practice on the Anglo-Norman island of Jersey is organized where participants have a mission to accomplish with information to obtain on different places, objects to find and items to buy.

#### 1.2.4. Passive control group

Participants in the passive control group are requested not to change their habit and continue living as they used to before engaging in the study and until the end of V3. They are specifically asked not to engage in meditation or foreign language training.

## 2. Supplementary Tables

**Supplementary Table 1 - Anatomical description of the Stanford ICA template (Shirer et al., 2012)**

ICA component	Regions	Network
1	Precuneus Posterior and middle cingulate cortices Bilateral angular gyri	DMN
2	Precuneus Posterior cingulate cortex Retrosplenial cortex Bilateral parahippocampal cortices Bilateral angular gyri Precuneus Bilateral superior and middle frontal gyri Bilateral middle occipital gyri	
3	Medial prefrontal cortex Precuneus Anterior, middle and posterior cingulate cortices Bilateral hippocampus Bilateral angular gyri Bilateral thalamus	
4	Bilateral anterior insula Anterior cingulate cortex Medial prefrontal cortex Supplementary motor area Middle frontal gyrus	Anterior SN
5	Bilateral posterior insula Inferior and superior parietal gyri Precuneus, Middle cingulate cortex Bilateral thalami Bilateral putamen	Posterior SN
6	Right middle and superior frontal gyri Right inferior and superior parietal gyri Supramarginal gyrus Right caudate	Right ECN
7	Left middle and superior frontal gyri Left inferior and superior parietal gyri Supramarginal gyrus	Left ECN

*DMN = default mode network, SN = salience network, ECN = executive control network*



**Supplementary Table 2 – Anatomical description of the Neuromark ICA template (Calhoun et al. 2020)**

ICA component	Regions	Network
1	Precuneus	DMN
2	Precuneus	
3	Precuneus	
4	Hippocampus	
5	Hippocampus	
6	Posterior cingulate cortex	
7	Posterior cingulate cortex	
8	Insula	SN
9	Anterior cingulate cortex	
10	Anterior cingulate cortex	
11	Middle cingulate cortex	
12	Inferior parietal lobule	ECN
13	Inferior parietal lobule	
14	Left inferior parietal lobule	
15	Left Inferior parietal lobule	
16	Right inferior frontal gyrus	
18	Inferior frontal gyrus	
19	Inferior frontal gyrus	
20	Superior frontal gyrus	
21	Middle frontal gyrus	
22	Middle frontal gyrus	
23	Superior medial frontal gyrus	

*DMN = default mode network, SN = salience network, ECN = executive control network*

### 3. Supplementary References

---

1. Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, et al. The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults [Internet]. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2018;4:714–723. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.011>

## **4. DISCUSSION GENERALE**

## 4.1. SYNTHÈSE DES RESULTATS

Les études réalisées dans cette thèse ont permis de souligner l'importance de la connectivité fonctionnelle dans la maladie d'Alzheimer, par la mise en évidence d'altérations de réseaux spécifiques au cours de la maladie, ainsi que du lien entre certains états de connectivité fonctionnelle dynamique et des facteurs de risque ou protecteurs de la maladie. Enfin, cette thèse donne des premiers éléments permettant d'évaluer l'impact possible de la méditation sur la connectivité fonctionnelle dynamique.

Les principaux résultats de cette thèse sont :

- L'altération de la connectivité fonctionnelle des réseaux AT et PM dans la maladie d'Alzheimer, qui se traduit par une diminution de la connectivité entre le lobe temporal interne et le réseau PM, tandis que la connectivité au sein du lobe temporal interne et entre celui-ci et le réseau AT augmente. Ces altérations sont liées entre elles et sont associées au déclin cognitif au cours de l'évolution de la maladie (**Figure 18**).
- Une association entre le temps passé dans certains états de connectivité dynamique et des facteurs de risque ou protecteurs, ainsi que des marqueurs cognitifs et de neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer, chez des sujets âgés cognitivement sains (**Figure 19**).
- Une augmentation du temps passé dans un état caractérisé par une connectivité négative entre le DMN et les réseaux de la salience et du contrôle exécutif chez des sujets âgés experts en méditation, à la fois pendant la méditation et au repos, tandis qu'une diminution du temps passé dans un état faiblement connecté est observée après une intervention de méditation de 18 mois chez des sujets âgés cognitivement sains (**Figure 19**).

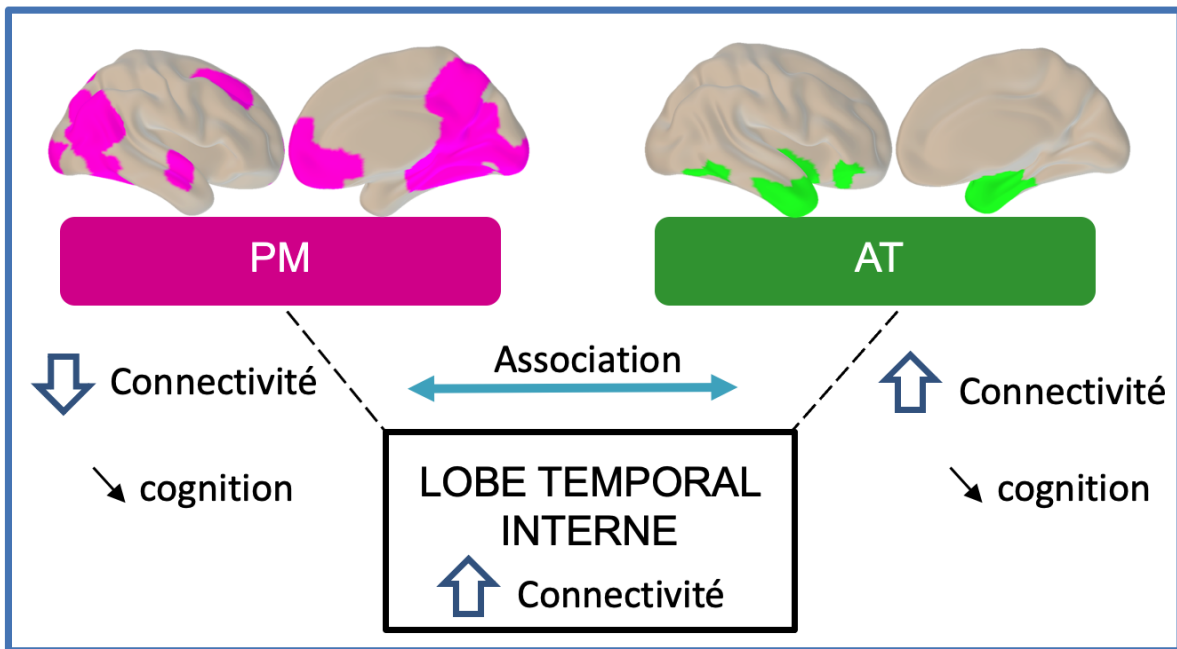


Figure 18 - Synthèse des résultats de l'étude 1- AT = antéro-temporal ; PM = postéro-médial

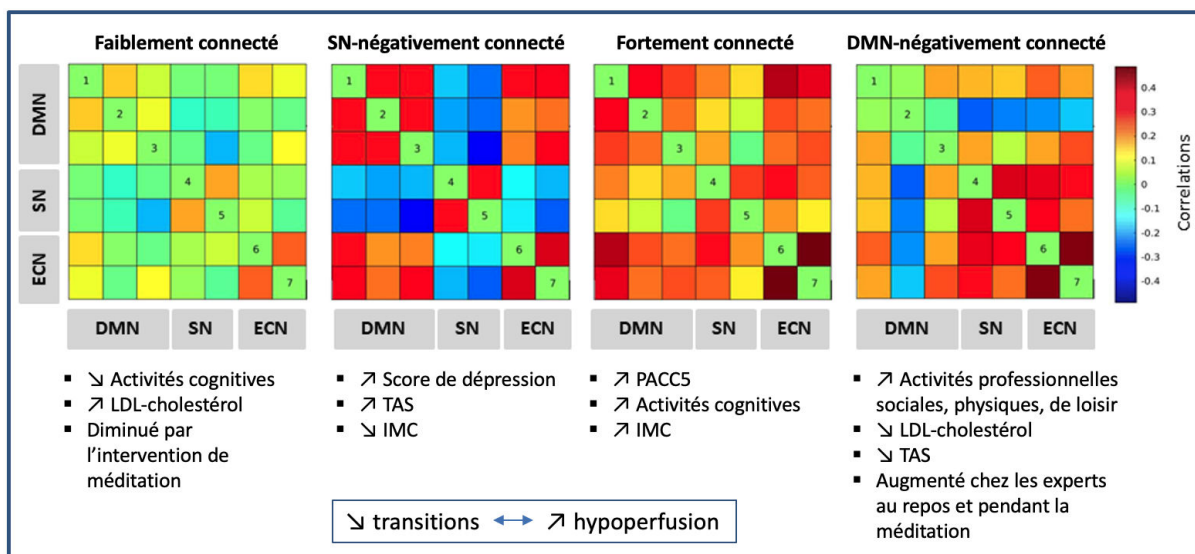


Figure 19 - Synthèse des résultats des études 2 & 3 – DMN = default mode network ; SN = salience network ; ECN = executive control network ; TAS = tension artérielle systolique ; IMC = indice de masse corporelle ; PACC5 = preclinical Alzheimer's cognitive composite 5

## 4.2. RESEAUX AT/PM : SPECIFICITES ET INTERACTIONS

Nous montrons notamment dans cette thèse pour la première fois que les altérations de la connectivité fonctionnelle des réseaux AT et PM dans la maladie d'Alzheimer sont intrinsèquement liées. Nos résultats révèlent à la fois des spécificités et des interactions de ces deux réseaux.

### 4.2.1. Diminutions et augmentations de la connectivité

Nous mettons en évidence à la fois des diminutions et des augmentations de connectivité. Nos résultats confirment la diminution de connectivité entre l'hippocampe et le réseau PM (G. Allen et al., 2007; Berron et al., 2020; L. Wang et al., 2006; Zhou et al., 2008) et montrent en plus que cette diminution s'accroît avec l'évolution de la maladie et est associée au déclin cognitif.

A l'inverse, nous mettons en évidence une augmentation de la connectivité entre le lobe temporal interne et le réseau AT au cours du temps chez les patients. Les études précédentes concernant le réseau AT montrent des résultats contradictoires avec soit des diminutions, soit des augmentations de connectivité (G. Allen et al., 2007; Berron et al., 2020; J. Chen et al., 2016; Das et al., 2015-1; Gour et al., 2014, 2011; Liu et al., 2016; L. Wang et al., 2006). L'augmentation de connectivité que nous relevons dans le réseau AT est associée à une aggravation du déclin cognitif dans notre étude, suggérant que cette augmentation est délétère, tandis que d'autres études montrent une association à de meilleures performances, qui pourrait refléter un mécanisme de compensation (Gour et al., 2011). Ces différences peuvent s'expliquer en partie par la diversité des méthodes utilisées.

En particulier, ces précédentes études n'utilisaient pas de segmentation des différentes sous-régions du lobe temporal interne et les patients n'étaient pas sélectionnés à partir de biomarqueurs pour confirmer l'appartenance au continuum de la maladie d'Alzheimer.

Nous montrons, également une hyperconnectivité au sein même du lobe temporal interne. Ceci est concordant avec de précédentes études. En effet, cette hyperconnectivité a été décrite en particulier au stade de trouble neurocognitif léger (Berron et al., 2020; J. Chen et al., 2016; Das et al., 2013-1; Gour et al., 2011; Sheng et al., 2017) et serait associée au déficit des performances mnésiques (Bakker et al., 2012; Pasquini et al., 2016; Salami, Pudas, & Nyberg, 2014) et à l'atrophie corticale (Pasquini et al., 2016). Elle ne semble pas être spécifiquement liée à la maladie d'Alzheimer, puisqu'elle a également été retrouvée au cours du vieillissement (Salami et al., 2014, 2016). Cependant, l'hyperconnectivité dans notre étude et dans de précédents travaux concerne plus particulièrement la partie antérieure du lobe temporal interne, tandis qu'elle concerne plus spécifiquement sa partie postérieure dans le vieillissement (Salami et al., 2014, 2016).

Bien que l'origine de cette hyperconnectivité du lobe temporal interne et du réseau AT ne soit pas encore élucidée, plusieurs mécanismes ont été évoqués, tels qu'une désinhibition induite par la déconnexion corticale avec le réseau PM (Pasquini et al., 2019) et/ou une augmentation de l'entropie du signal BOLD c'est-à-dire sa désorganisation (Berron et al., 2020) et/ou un mécanisme de compensation (Dickerson et al., 2004; Gour et al., 2011). Il est possible que l'augmentation de connectivité constitue un mécanisme de compensation à un stade précoce, lequel devient inefficace au cours de l'évolution de la pathologie (O'Brien et al., 2010).

Si les altérations de connectivité des réseaux AT et PM sont de nature opposée, nous montrons de manière intéressante, et pour la première fois, que ces altérations sont intrinsèquement liées. Plus précisément, plus la connectivité entre l'hippocampe et le réseau PM diminue, plus la connectivité entre l'hippocampe et le réseau AT augmente chez les patients au cours du temps. Ceci suggère l'existence d'un mécanisme commun à l'origine des altérations de ces réseaux et/ou que l'altération d'un réseau entraîne l'altération de l'autre réseau, selon un modèle en cascade (Jones et al., 2016). Ce point est important car il permet d'apporter un élément de compréhension de la physiopathologie de la maladie.

#### **4.2.2. Lien avec les déficits cognitifs**

De nombreuses études montrent une spécificité du réseau AT pour la mémoire sémantique (D. Chan et al., 2001; K. Patterson et al., 2007; Visser et al., 2010), tandis que le réseau PM est associé à la mémoire épisodique (Kuhl & Chun, 2014; Richter et al., 2016; Robin et al., 2018; Rugg & Vilberg, 2013; Sestieri et al., 2011). En faveur de cette dissociation, nous montrons que le déclin des performances en mémoire épisodique est spécifiquement associé à la diminution de la connectivité entre l'hippocampe et le réseau PM au cours du temps. Notre étude longitudinale confirme donc les données des études transversales (La Joie et al., 2014). Cependant, il est intéressant de noter que nous ne retrouvons pas une parfaite dissociation entre l'atteinte de la mémoire sémantique/épisodique et l'atteinte des réseaux AT/PM. En effet, l'altération du réseau PM est également associée à une atteinte de la mémoire sémantique. Une première hypothèse est l'existence d'une perte de spécialisation fonctionnelle de ces réseaux au cours de la maladie d'Alzheimer, possiblement en lien avec la présence des protéines amyloïde- $\beta$  et tau (Berron et al., 2018; Cassady et al.,



2021; Maass et al., 2019). Une autre hypothèse est le fait que l'intégrité des deux réseaux AT et PM soit nécessaire pour permettre leur bon fonctionnement (Cooper & Ritchey, 2019).

### **4.2.3. Lien avec la topographie des lésions de la maladie d'Alzheimer**

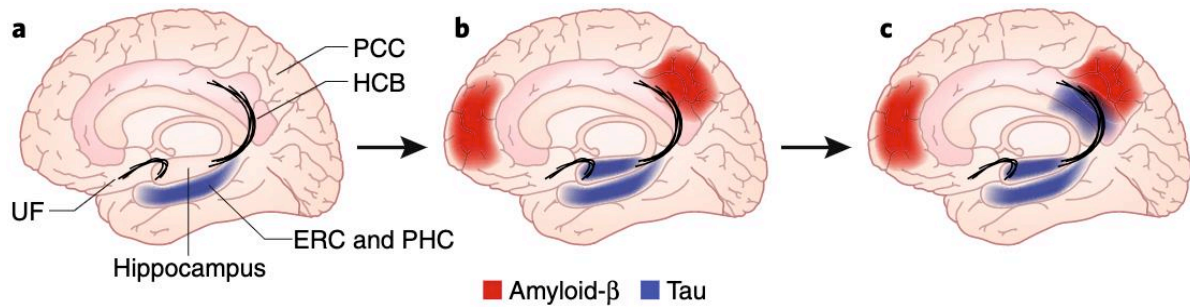
En superposant nos résultats avec des masques représentant la topographie des régions les plus fortement atteintes par les protéines tau et amyloïdes, nous montrons que les altérations de la connectivité des réseaux AT et PM sont associées à des régions spécifiquement atteintes par ces pathologies.

La question de l'interaction entre la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux et les lésions de la maladie d'Alzheimer est au cœur de la recherche scientifique actuelle. En effet, les protéines amyloïdes et tau ne sont pas localisées au hasard dans le cerveau, mais selon une topographie qui ressemble fortement à celle des réseaux cérébraux (Buckner et al., 2005; Hansson et al., 2017; Hoenig et al., 2018; Mutlu et al., 2017; Ossenkoppele, Iaccarino, et al., 2019).

Les diminutions de connectivité que nous observons dans le réseau PM concernent tout particulièrement le cortex cingulaire postérieur, qui est l'une des premières régions touchées par les plaques amyloïdes (Palmqvist et al., 2017). Cette région est également le siège d'une hypoperfusion et d'un hypométabolisme précoce et caractéristique de la maladie (Chételat et al., 2009; Herholz et al., 2002; Minoshima et al., 1997; Mosconi et al., 2008), et dans une moindre mesure d'une atrophie (Apostolova et al., 2007; Chételat et al., 2002; Driscoll et al., 2009; Frisoni et al., 2009). Plusieurs études suggèrent un lien entre la pathologie amyloïde et l'altération de la connectivité fonctionnelle du réseau PM (Elman et al., 2016; Hedden et al., 2009; Myers et al., 2014; Palmqvist et al., 2017; Sheline et al., 2010).

A l'inverse, les augmentations de connectivité que nous retrouvons concernent des régions du réseau AT (lobe temporal interne et régions antéro-temporales) qui sont précocement atteintes par la protéine tau (Adams, Maass, Harrison, Baker, & Jagust, 2019; Braak & Braak, 1991b; Maass et al., 2019; Pereira et al., 2019) et par l'atrophie (C. R. Jack Jr et al., 2000). Le lien entre la protéine tau et les altérations de la connectivité fonctionnelle est encore peu connu. Il pourrait être bi-directionnel, dans la mesure où tau pourrait induire une hyperconnectivité, tels que les modèles animaux le suggèrent (Shimojo et al., 2020), tandis que réciproquement, l'hyperconnectivité pourrait favoriser la propagation de tau, selon un modèle encore hypothétique de propagation transneuronaire (Nicolai Franzmeier et al., 2020). Il est également possible que la co-localisation entre la protéine tau et l'hyperconnectivité constitue deux conséquences indépendantes d'une vulnérabilité particulière de ce réseau. La question de la relation entre tau et la connectivité fonctionnelle reste donc actuellement ouverte.

Nos résultats font écho aux précédentes études qui montrent que la pathologie amyloïde est plus fortement présente dans le réseau PM comparativement au réseau AT, tandis que l'inverse est observé pour la protéine tau (Adams et al., 2019; Maass et al., 2019; Pereira et al., 2019). Cependant, il faut souligner qu'avec l'avancée de la maladie, la pathologie tau touche un large ensemble de réseaux, y compris le réseau PM (Hansson et al., 2017; Hoenig et al., 2018; Ossenkoppele, Iaccarino, et al., 2019). De plus, une étude récente montre que la diminution de connectivité entre le lobe temporal interne et le réseau PM est associée à l'augmentation de la protéine p-Tau dans le LCR (Berron et al., 2020) chez les sujets âgés sains amyloïdes positifs. Un modèle récent suggère que la présence de plaques amyloïdes au niveau du réseau PM pourrait favoriser l'apparition de tau au niveau de ce réseau (William Jagust, 2018) (**Figure 20**).

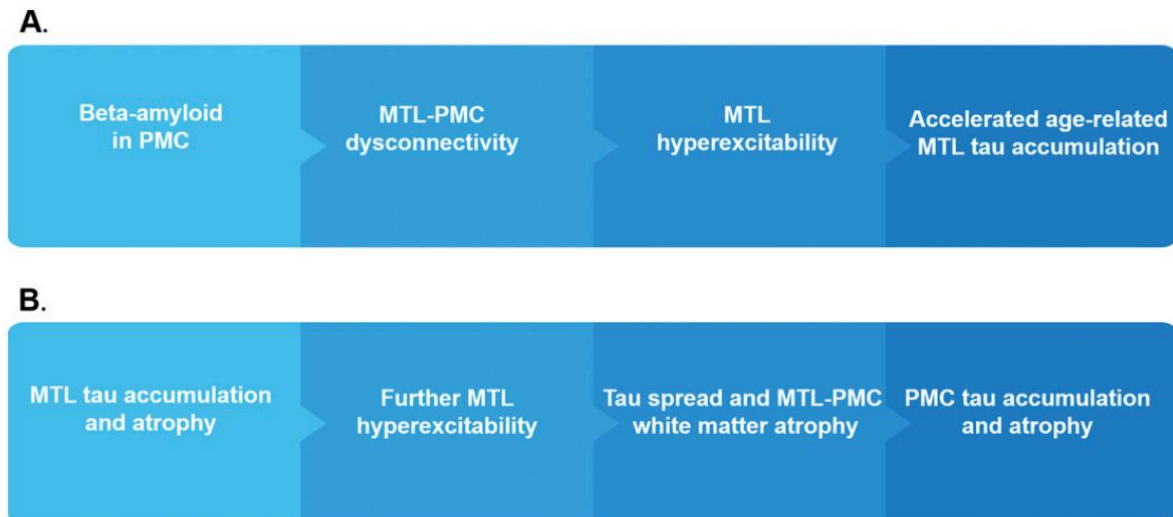


**Figure 20 – Modèle proposé par Jagust et al., 2018.** a) Dépôt de tau dans le lobe temporal interne associé à l'âge ; b) Dépôt d'amyloïde dans le réseau PM ; c) Dépôt de tau dans le cortex cingulaire postérieur favorisé par l'amyloïde et par la déconnexion du lobe interne. ERC = entorhinal cortex ; HCB = hippocampal cingulum bundle ; PCC = posterior cingulaire cortex ; PHC = parahippocampal cortex ; UF = uncinata fasciculus

#### 4.2.4. Modèle explicatif

En mettant en évidence les liens entre les atteintes des réseaux PM et AT, notre étude apporte certains éléments en faveur du modèle proposé par Pasquini et al. (Pasquini et al., 2019) (Figure 21) :

- L'apparition de plaques amyloïdes au niveau du réseau du PM favorise la déconnexion entre le lobe temporal interne et le réseau PM, conduisant à une hyperconnectivité du lobe temporal interne par un mécanisme de désinhibition.
- L'accumulation de tau au sein du lobe temporal interne augmente l'hyperconnectivité du lobe temporal interne (et au niveau du réseau AT selon notre étude), ce qui pourrait favoriser en retour l'augmentation de tau et sa propagation au niveau du réseau PM



**Figure 21 - Modèle proposé par Pasquini et al., 2019.** A) Aux stades initiaux de la maladie B) Aux stades plus avancés. MTL = medial temporal lobe ; PMC = postero-medial cortex

### 4.3. CONNECTIVITE DYNAMIQUE, FACTEURS LIES AU MODE DE VIE ET EFFETS DE LA MEDITATION

#### 4.3.1. De la connectivité « statique » à la connectivité dynamique

Il est probable que les augmentations et des diminutions de la connectivité fonctionnelle « statique » ne reflètent pas l'intégralité des interactions entre les réseaux cérébraux.

En effet, les interactions dynamiques (au cours du temps) entre les réseaux, semblent jouer un rôle important dans les processus cognitifs, comme en témoignent les études en électroencéphalographie (Varela, Lachaux, Rodriguez, & Martinerie, 2001). Par exemple, la dynamique de la connectivité du lobe temporal interne est impliquée dans les processus de mémorisation (Manelis, Reder, & Hanson, 2012; Petersson, Elfgrén, & Ingvar, 1997; Sinha, Berg, Yassa, & Gluck, 2021; Solomon et al., 2019). De plus, les paramètres de connectivité dynamique semblent plus sensibles que ceux de la connectivité statique pour détecter les modifications de connectivité associées à la maladie d'Alzheimer (De et al., 2018; Dong et al.,

2020). Enfin, des études récentes montrent que les modifications de la connectivité dynamique, en particulier au sein des réseaux du DMN et de la salience, sont associées à des marqueurs de neurodégénérescence, de la pathologie amyloïde et de déclin cognitif de la maladie d'Alzheimer (Millar et al., 2020; Quevenco et al., 2017; L. Zhang et al., 2020).

Cependant, la recherche sur la connectivité fonctionnelle dynamique est encore balbutiante, et il n'y a pas actuellement de consensus sur sa signification sur le plan cognitif et comportemental (Hutchison et al., 2013). Par exemple, les liens entre la connectivité fonctionnelle dynamique et l'activité neuronale électrique observée en électroencéphalographie restent non élucidés (Gonçalves et al., 2006; Laufs et al., 2003b). La connectivité dynamique est notamment associée à la variation du diamètre pupillaire, suggérant qu'un mécanisme neurobiologique est bien à l'origine des fluctuations de connectivité (Shine, Bissett, et al., 2016).

Nos travaux apportent un élément de réponse en montrant une association positive entre un score cognitif préclinique sensible à la maladie d'Alzheimer (le PACC5) et le temps passé dans un état « fortement connecté ». Ceci suggère que dès le stade pré-symptomatique de la maladie, certains paramètres temporels de la connectivité fonctionnelle permettent de détecter des modifications précoces des performances cognitives associées au risque de maladie d'Alzheimer. De manière concordante, de précédentes études mettent en évidence un lien entre la dynamique des réseaux cérébraux et les performances cognitives. Par exemple, l'organisation dynamique des réseaux cérébraux au cours d'une tâche (Ekman, Derrfuss, Tittgemeyer, & Fiebach, 2012; Elton & Gao, 2015; Sadaghiani, Poline, Kleinschmidt, & D'Esposito, 2015), mais également au repos (T. Chen, Cai, Ryali, Supekar, & Menon, 2016; de Lacy, McCauley, Kutz, & Calhoun, 2019; Shine, Bissett, et al., 2016; Shine, Koyejo, &

Poldrack, 2016; Yang, Craddock, Margulies, Yan, & Milham, 2014), permet de prédire les performances cognitives.

Le lien entre le PACC5 et la connectivité fonctionnelle dynamique apporte donc un nouvel argument en faveur de la pertinence de cette méthode dans le cadre de l'étude de la maladie d'Alzheimer.

### **4.3.2. La connectivité dynamique : un mécanisme de la réserve cognitive ?**

Dans cette thèse, nous apportons les premiers éléments qui suggèrent que certains facteurs liés au mode de vie influencent la connectivité fonctionnelle dynamique.

Nous montrons que le temps passé dans les états « fortement connecté » et « DMN-négativement connecté » est associé à un fort engagement dans les activités cognitives, professionnelles, sociales, physiques ou de loisirs au cours de la vie. Comme nous l'avons vu plus haut, l'état « fortement connecté » est associé à un score cognitif préclinique sensible à la maladie d'Alzheimer (le PACC5). De plus, il est intéressant de constater que certaines études rapportent une diminution du temps passé dans un état de type « DMN négativement connecté » chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer, un SCD ou un MCI (Jones, Vemuri, Murphy, Gunter, Senjem, Machulda, Przybelski, Gregg, Kantarci, Knopman, Boeve, et al., 2012; L. Liang et al., 2020; Schumacher et al., 2019b, 2019a). Ceci suggère qu'un temps long passé dans ces deux états constitue un marqueur « protecteur » de la maladie d'Alzheimer. Le temps passé dans l'état « DMN négativement connecté » est associé à une diminution des facteurs de risque cardio-vasculaires. Ceci apporte un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse qu'il s'agit d'un état « protecteur ». A noter que si le lien entre l'IMC et l'état « fortement connecté » peut quant à lui sembler

contradictoire avec le fait que cet état soit interprété comme « protecteur », plusieurs études montrent qu'un IMC élevé après 65 ans est associé à une réduction du risque de maladie d'Alzheimer (Hughes et al., 2009; Tolppanen et al., 2014).

Ces résultats peuvent s'interpréter à la lumière du concept de « réserve cognitive ». Ce concept reflète les capacités d'adaptation cognitive en réponse à la pathologie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer (Stern, 2002, 2006). La réserve cognitive est augmentée par certains facteurs dont l'éducation, les activités cognitives, sociales, physiques, professionnelles ou de loisirs (Arenaza-Urquijo, Wirth, & Chételat, 2015; Bennett et al., 2014; Darwish, Farran, Assaad, & Chaaya, 2018; Robert S. Wilson et al., 2005; H. Xu et al., 2019). Plusieurs études rapportent par exemple une préservation prolongée des fonctions cognitives chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer ayant un haut niveau d'éducation (Ngandu et al., 2007).

Bien que les mécanismes de la réserve cognitive ne soient pas encore élucidés, il est supposé que ceux-ci impliquent notamment la modification des réseaux cérébraux (Stern, 2002, 2006). En effet, les facteurs de la réserve cognitive (tels que l'éducation, les activités physiques, cognitives et sociales), sont associés à des modifications de la connectivité fonctionnelle, mesurée en IRM fonctionnelle (Marques et al., 2016), en électroencéphalographie (Fleck et al., 2019) et en magnétoencéphalographie (Martínez et al., 2018) chez les sujets cognitivement sains, ainsi que chez les patients au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer (N. Franzmeier et al., 2017; Nicolai Franzmeier et al., 2017). De plus, certains proxys de la réserve cognitive, tels que l'écart observé entre les performances cognitives et la quantité de lésions cérébrales, sont associés à l'efficacité globale et locale des réseaux cérébraux chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Lee et al., 2019).

Les facteurs de risque cardiovasculaires pourraient à l'inverse altérer la connectivité fonctionnelle au niveau des réseaux du DMN, de la salience et/ou du contrôle exécutif (Köbe et al., 2021; X. Li et al., 2015; T. Zhang et al., 2016). Enfin, une étude récente montre que l'effet de la combinaison d'un ensemble de facteurs liés au mode de vie (comme l'activité physique, sociale, le tabagisme, la consommation d'alcool) sur la connectivité est plus important que l'effet de la somme de chacun d'entre deux (Bittner et al., 2019).

### **4.3.3. La méditation : un effet protecteur ?**

Nos résultats montrent d'une part que la pratique au long cours de la méditation chez des experts méditants est associée à une augmentation du temps passé dans l'état « DMN négativement connecté ». Cet état est associé, comme nous venons de le voir, à des facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer. Ceci suggère que la méditation augmente le temps passé dans un état « protecteur » contre la maladie d'Alzheimer. Sur le plan fonctionnel, une connectivité négative du DMN au cours d'une tâche est associée à la mobilisation des capacités attentionnelles (Al, n.d.; Fransson, 2005; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Hellyer et al., 2014; Kelly, Uddin, Biswal, Castellanos, & Milham, 2008; Spreng, Stevens, Chamberlain, Gilmore, & Schacter, 2010; Uddin, Kelly, Biswal, Castellanos, & Milham, 2009). Ceci est concordant avec le fait que la méditation permet de renforcer les capacités attentionnelles (Ainsworth, Eddershaw, Meron, Baldwin, & Garner, 2013; Gard, Hölzel, & Lazar, 2014; Semple, 2010).

Nous montrons d'autre part que le temps passé dans un état « faiblement connecté » est diminué après une intervention de méditation de 18 mois, et que cette diminution est spécifique de la méditation, puisqu'elle n'est pas constatée dans le groupe ayant pratiqué des cours d'anglais pendant une période de temps similaire, ni dans le groupe n'ayant réalisé



aucune intervention. Cet état « faiblement connecté » est associé à des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer, selon les résultats de notre deuxième étude. De plus, le temps passé dans cet état est associé à un ensemble de maladies psychiatriques et neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer (Bonkhoff et al., 2020; Díez-Cirarda et al., 2018; Du et al., 2020; Fiorenzato et al., 2019; Lottman et al., 2017; Yao et al., 2019). Ceci suggère qu'une intervention de méditation chez des sujets âgés sains diminue le temps passé dans un état « à risque » ou du moins vulnérable à plusieurs maladies cérébrales dont la maladie d'Alzheimer. Il a été avancé que l'état « faiblement connecté » pourrait être associé au vagabondage de la pensée et/ou à la somnolence (E. A. Allen, Damaraju, Eichele, Wu, & Calhoun, 2018; Marusak et al., 2017). Cet état représenterait un ensemble d'états plus stables, et serait donc plus proche d'un état de connectivité fonctionnelle « statique » (Elena A. Allen et al., 2014-3).

Les différences constatées entre l'effet de l'expérience de la méditation (chez les experts) et de l'intervention de méditation pourraient être liées au fait que la méditation présente des effets différents selon la durée de la pratique (Baron Short et al., 2010; Kral et al., 2018). Par exemple, il a été montré que le cortex cingulaire antérieur est activé au début de la pratique de la méditation, mais cette activité diminue ensuite chez les sujets plus expérimentés (Brefczynski-Lewis et al., 2007). s

#### 4.3.4. Hypothèses

Nos résultats permettent de formuler deux principales hypothèses.

- Les états « fortement connecté » et « DMN négativement connecté » pourraient constituer une signature cérébrale de la réserve cognitive : le temps passé dans cet

état pourrait être augmenté par les activités cognitives, physiques et/ou sociales, mais également chez les méditants experts.

- L'état « faiblement connecté » pourrait au contraire être un marqueur de faible réserve cognitive et peut être diminué par une intervention de méditation.

#### 4.4. LIMITES

Les études réalisées dans cette thèse présentent plusieurs limites. Certaines de ces limites sont communes aux trois études réalisées.

Premièrement, les trois études présentent des limites inhérentes à la connectivité fonctionnelle. En particulier, le choix a priori de certaines régions (sous-régions du lobe temporal interne) ou réseaux (DMN, salience et contrôle exécutif) conduit à ignorer les modifications possibles des autres régions ou réseaux cérébraux. Le choix des paramètres d'analyse, en particulier pour la connectivité fonctionnelle dynamique, est également susceptible d'influencer les résultats. De plus, la possibilité d'artéfacts de mouvements, malgré les corrections effectuées, ne peut être exclue.

Deuxièmement, compte tenu du caractère récent des techniques utilisées (segmentation automatique du lobe temporal interne, analyse de la connectivité dynamique), ces résultats nécessitent d'être répliqués dans d'autres cohortes afin de valider leur cohérence externe.

Troisièmement, certaines analyses ne survivent pas à la correction pour la réalisation de modèles multiples et/ou souffrent d'un faible nombre d'effectifs (en particulier le faible nombre de patients atteints de maladie d'Alzheimer dans l'analyse longitudinale de l'étude 1 et de sujets dans le groupe experts de l'étude 3).

Quatrièmement, l'absence de mesure de la protéine tau, en particulier dans les deux premières études, ne permet pas d'étudier les liens directs entre les modifications de connectivité (statique ou dynamique) et la pathologie tau.

Enfin, chacune de ces études comportent un choix à priori pour l'étude de la connectivité (réseaux AT/PM, réseaux du DMN, de la salience et du contrôle exécutif). Ceci peut conduire à négliger des modifications de la connectivité qui pourraient survenir au sein d'autres réseaux.

Certaines limites concernent plus spécifiquement l'une ou l'autre de ces études.

Premièrement, l'association entre la connectivité et la cognition n'est pas évaluée de manière exhaustive dans la première étude, dans le sens où les tests cognitifs utilisés sont limités et non entièrement représentatifs des fonctions cognitives étudiées. Des tests plus spécifiques englobant tous les aspects de ces fonctions permettraient d'étudier de manière plus précise leur lien avec les changements de connectivité.

Deuxièmement, le caractère transversal de la deuxième étude ne permet pas d'affirmer la direction du lien entre les facteurs liés au mode de vie et la connectivité dynamique.

Troisièmement, les modifications de la connectivité fonctionnelle observées chez les experts en méditation pourraient être liées à un style de vie différent de celui des sujets non experts, et non aux effets spécifiques de la méditation. La réplication des analyses en prenant en compte ces potentiels facteurs confondants est donc nécessaire. Les sujets experts en méditation ont un niveau d'éducation plus élevé que les sujets non méditants. Bien qu'une correction pour le niveau d'éducation soit apportée dans les analyses, une réplication de cette étude avec une sélection de sujets appariés pour ce paramètre est nécessaire.

Enfin, l'étude interventionnelle sur la méditation a l'avantage d'être randomisée ce qui constitue la méthode la plus rigoureuse. Cependant cette méthode ne prend pas en compte la motivation de chaque participant à pratiquer la méditation, ce qui serait plus écologique pour ce type d'intervention.

## 4.5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette thèse a permis de montrer que la connectivité fonctionnelle est altérée dans la maladie d'Alzheimer, impactée par différents facteurs de risques ou au contraire protecteurs et qu'elle peut être modifiée par la méditation.

L'étude de l'intégrité du réseau AT/PM à travers l'ensemble du continuum de la maladie d'Alzheimer, aux stades précliniques, de plainte cognitive subjective, de troubles neurocognitifs mineur et majeur, permettra une meilleure compréhension des altérations du système AT/PM. Une délimitation plus précise des sous-régions du lobe temporal interne associées aux réseaux AT/PM représente également un challenge pour les futures recherches. En particulier, le cortex entorhinal est une structure qui est difficile à délimiter mais dont l'appartenance aux réseaux AT et PM est maintenant bien démontrée. L'exploration en imagerie multimodale du lien entre l'altération du système AT/PM et les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (TEP amyloïde et tau, volume des sous-régions du lobe temporal interne, altérations de la substance blanche) permettra de mieux comprendre leurs implications respectives dans l'altération du système AT/PM. Enfin, l'étude de la connectivité dynamique des réseaux AT/PM pourrait permettre de mieux comprendre les altérations de ces réseaux.

Cette thèse ouvre également la voie à de nombreuses perspectives pour mieux comprendre l'impact des facteurs de risque et protecteurs de la maladie d'Alzheimer sur l'intégrité des réseaux cérébraux.

Tout d'abord, il serait intéressant d'étudier l'impact des facteurs de risque et protecteurs sur la connectivité dynamique des autres réseaux, en particulier les réseaux AT et PM. Ensuite, l'utilisation de données longitudinales permettra de vérifier si le temps passé dans différents états de connectivité dynamique permet de réduire le risque de conversion vers un MCI ou une maladie d'Alzheimer. De plus, la corrélation entre les paramètres de connectivité dynamique et d'autres paramètres de neuroimagerie, tels que le marqueur tau, permettra de déterminer si les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer peuvent perturber la connectivité dynamique des réseaux.

Une meilleure compréhension de l'analyse de la connectivité dynamique est nécessaire afin de mieux interpréter les résultats. En particulier, le couplage de la mesure de connectivité avec celles des variables physiologiques (respiration, bruits du cœur) permettrait de mieux s'affranchir des artéfacts. La mesure simultanée d'une électroencéphalographie serait utile pour mieux comprendre les corrélats neuronaux associés aux fluctuations de la connectivité (Tagliazucchi, Balenzuela, Fraiman, & Chialvo, 2012). La durée d'acquisition pourra être également allongée afin de mieux capturer les changements de connectivité au cours du temps.

Enfin, il semble pertinent de déterminer si l'effet d'une intervention de méditation sur la connectivité est associée à des modifications des performances cognitives, si elle perdure après l'arrêt de l'intervention et si elle est associée à une diminution du risque de déclin cognitif et de maladie d'Alzheimer.

## 5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- A, M. P., A, W., & M, G. (2015). *World Alzheimer report 2015 the global impact of dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends*.
- Adams, J. N., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., & Jagust, W. J. (2019). Cortical tau deposition follows patterns of entorhinal functional connectivity in aging. *ELife*, 8, e49132.
- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 42–61.
- Ainsworth, B., Eddershaw, R., Meron, D., Baldwin, D. S., & Garner, M. (2013). The effect of focused attention and open monitoring meditation on attention network function in healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 210(3), 1226–1231.
- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., ... Klunk, W. E. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Archives of Neurology*, 65(11), 1509–1517.
- Al, F. M. D. et. (n.d.). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. - PubMed - NCBI. Retrieved August 25, 2018, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976020>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279.
- Allen, E. A., Damaraju, E., Eichele, T., Wu, L., & Calhoun, V. D. (2018). EEG signatures of dynamic functional network connectivity states. *Brain Topography*, 31(1), 101–116.

- Allen, Elena A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014-3). Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State. *Cerebral Cortex*, 24(3), 663–676.
- Allen, G., Barnard, H., McColl, R., Hester, A. L., Fields, J. A., Weiner, M. F., ... Cullum, C. M. (2007). Reduced Hippocampal Functional Connectivity in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 64(10), 1482–1487.
- Allen, M., Dietz, M., Blair, K. S., van Beek, M., Rees, G., Vestergaard-Poulsen, P., ... Roepstorff, A. (2012). Cognitive-affective neural plasticity following active-controlled mindfulness intervention. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(44), 15601–15610.
- Anand, K. S., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(4), 239–246.
- Andersen, K., Launer, L. J., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Copeland, J. R. M., ... Hofman, A. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. *Neurology*, 53(9), 1992–1992.
- Andrews, S. J., Fulton-Howard, B., O'Reilly, P., Marcora, E., Goate, A. M., & collaborators of the Alzheimer's Disease Genetics Consortium. (2021). Causal associations between modifiable risk factors and the Alzheimer's phenome. *Annals of Neurology*, 89(1), 54–65.
- Anstey, K. J., Lipnicki, D. M., & Low, L.-F. (2008). Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 16(5), 343–354.
- Apostolova, L. G., Green, A. E., Babakchanian, S., Hwang, K. S., Chou, Y.-Y., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2012). Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in



- normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 26(1), 17–27.
- Apostolova, L. G., Lu, P., Rogers, S., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., ... Thompson, P. M. (2008). 3D mapping of language networks in clinical and pre-clinical Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 104(1), 33–41.
- Apostolova, L. G., Steiner, C. A., Akopyan, G. G., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., ... Thompson, P. M. (2007). Three-Dimensional Gray Matter Atrophy Mapping in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 64(10), 1489–1495.
- Appell, J., Kertesz, A., & Fisman, M. (1982). A study of language functioning in Alzheimer patients. *Brain and Language*, 17(1), 73–91.
- Arbizu, J., for the EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders, Festari, C., Altomare, D., Walker, Z., Bouwman, F., ... Nobili, F. (2018). Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(9), 1497–1508.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., & Chételat, G. (2015). Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 134.
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 8), 1492–1508.
- Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 38(4), 603–618.

- Bakker, A., Krauss, G. L., Albert, M. S., Speck, C. L., Jones, L. R., Stark, C. E., ... Gallagher, M. (2012). Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron*, 74(3), 467–474.
- Ballatore, C., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(9), 663–672.
- Barnes, D. E., Byers, A. L., Gardner, R. C., Seal, K. H., Boscardin, W. J., & Yaffe, K. (2018). Association of mild traumatic brain injury with and without loss of consciousness with dementia in US military veterans. *JAMA Neurology*, 75(9), 1055.
- Baron Short, E., Kose, S., Mu, Q., Borckardt, J., Newberg, A., George, M. S., & Kozel, F. A. (2010). Regional brain activation during meditation shows time and practice effects: an exploratory fMRI study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 7(1), 121–127.
- Barthélemy, N. R., Horie, K., Sato, C., & Bateman, R. J. (2020). Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease. *The Journal of Experimental Medicine*, 217(11). doi:10.1084/jem.20200861
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (2011). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. 1996. *Journal of Magnetic Resonance (San Diego, Calif.: 1997)*, 213(2), 560–570.
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., ... Morris, J. C. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(9), 795–804.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical*

- Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 360(1457), 1001–1013.
- Bellenguez, C., Charbonnier, C., Grenier-Boley, B., Quenez, O., Le Guennec, K., Nicolas, G., ... Jurici, S. (2017). Contribution to Alzheimer's disease risk of rare variants in TREM2, SORL1, and ABCA7 in 1779 cases and 1273 controls. *Neurobiology of Aging*, 59, 220.e1-220.e9.
- Bennett, D. A., Arnold, S. E., Valenzuela, M. J., Brayne, C., & Schneider, J. A. (2014). Cognitive and social lifestyle: links with neuropathology and cognition in late life. *Acta Neuropathologica*, 127(1), 137–150.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Tang, Y., Arnold, S. E., & Wilson, R. S. (2006). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurology*, 5(5), 406–412.
- Benson, D. F., Davis, R. J., & Snyder, B. D. (1988). Posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology*, 45(7), 789–793.
- Berchtold, N. C., & Cotman, C. W. (1998). Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiology of Aging*, 19(3), 173–189.
- Berezki, E., Branca, R. M., Francis, P. T., Pereira, J. B., Baek, J.-H., Hortobágyi, T., ... Aarsland, D. (2018). Synaptic markers of cognitive decline in neurodegenerative diseases: a proteomic approach. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(2), 582–595.
- Berron, D., Neumann, K., Maass, A., Schütze, H., Fliessbach, K., Kiven, V., ... Düzel, E. (2018). Age-related functional changes in domain-specific medial temporal lobe pathways. *Neurobiology of Aging*, 65, 86–97.

- Berron, D., van Westen, D., Ossenkoppele, R., Strandberg, O., & Hansson, O. (2020). Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *143*(4), 1233–1248.
- Bialystok, E., Martin, M. M., & Viswanathan, M. (2005). Bilingualism across the lifespan: The rise and fall of inhibitory control. *The International Journal of Bilingualism: Cross-Disciplinary, Cross-Linguistic Studies of Language Behavior*, *9*(1), 103–119.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *60*(1), 91–93.
- Binney, R. J., Embleton, K. V., Jefferies, E., Parker, G. J. M., & Ralph, M. A. L. (2010). The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral Cortex*, *20*(11), 2728–2738.
- Birn, R. M., Smith, M. A., Jones, T. B., & Bandettini, P. A. (2008). The respiration response function: The temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *NeuroImage*, *40*(2), 644–654.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537–541.
- Bittner, N., Jockwitz, C., Mühleisen, T. W., Hoffstaedter, F., Eickhoff, S. B., Moebus, S., ... Caspers, S. (2019). Combining lifestyle risks to disentangle brain structure and functional connectivity differences in older adults. *Nature Communications*, *10*(1), 621.

- Blennow, K., Bogdanovic, N., Alafuzoff, I., Ekman, R., & Davidsson, P. (1996). Synaptic pathology in Alzheimer's disease: relation to severity of dementia, but not to senile plaques, neurofibrillary tangles, or the ApoE4 allele. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)*, *103*(5), 603–618.
- Blennow, K., & Zetterberg, H. (2015). Amyloid and tau biomarkers in CSF. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *2*(1), 46–50.
- Bobinski, M., de Leon, M. J., Wegiel, J., Desanti, S., Convit, A., Saint Louis, L. A., ... Wisniewski, H. M. (2000). The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, *95*(3), 721–725.
- Bobinski, M., Wegiel, J., Tarnawski, M., Bobinski, M., Reisberg, B., de Leon, M. J., ... Wisniewski, H. M. (1997). Relationships between regional neuronal loss and neurofibrillary changes in the hippocampal formation and duration and severity of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *56*(4), 414–420.
- Bohbot, V. D., Allen, J. J., & Nadel, L. (2000). Memory deficits characterized by patterns of lesions to the hippocampus and parahippocampal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *911*, 355–368.
- Bonkhoff, A. K., Espinoza, F. A., Gazula, H., Vergara, V. M., Hensel, L., Michely, J., ... Grefkes, C. (2020). Acute ischaemic stroke alters the brain's preference for distinct dynamic connectivity states. *Brain: A Journal of Neurology*, *143*(5), 1525–1540.
- Boulo, S., Kuhlmann, J., Andreasson, U., Brix, B., Venkataraman, I., Herbst, V., ... Blennow, K. (2020). First amyloid  $\beta$ 1-42 certified reference material for re-calibrating commercial immunoassays. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *16*(11), 1493–1503.

- Braak, H., & Braak, E. (1991a). Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, *1*(3), 213–216.
- Braak, H., & Braak, E. (1991b). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*(4), 239–259.
- Braak, H., Braak, E., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (1986). Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neuroscience Letters*, *65*(3), 351–355.
- Brefczynski-Lewis, J. A., Lutz, A., Schaefer, H. S., Levinson, D. B., & Davidson, R. J. (2007). Neural correlates of attentional expertise in long-term meditation practitioners. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(27), 11483–11488.
- Brenowitz, W. D., Nelson, P. T., Besser, L. M., Heller, K. B., & Kukull, W. A. (2015). Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *Neurobiology of Aging*, *36*(10), 2702–2708.
- Brewer, J. A., Worhunsky, P. D., Gray, J. R., Tang, Y.-Y., Weber, J., & Kober, H. (2011). Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(50), 20254–20259.
- Brion, J.-P. (2006). Immunological demonstration of tau protein in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *9*(3 Suppl), 177–185.

- BrionJP, P. H., Nunez, J., & Flament-Durand, J. (1985). Mise en evidence immunologique de la proteine tau au niveau des lesions de degeneration neurofibril-laie de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol*, 95, 229–35.
- Brooker, D., La Fontaine, J., Evans, S., Bray, J., & Saad, K. (2014). Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: ALzheimer's COoperative Valuation in Europe recommendations. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(7), 682–693.
- Brookes, M. J., Hale, J. R., Zumer, J. M., Stevenson, C. M., Francis, S. T., Barnes, G. R., ... Nagarajan, S. S. (2011). Measuring functional connectivity using MEG: methodology and comparison with fMRI. *NeuroImage*, 56(3), 1082–1104.
- Brun, A., & Englund, E. (2002). [Review of *Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading*. A. Brun & E. Englund. *Histopathology 1981; 5; 549-564*]. *Histopathology*, 41(3A), 37–38, discussion 38-9.
- Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., ... Anderson, W. M. (2017). Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40(1). doi:10.1093/sleep/zsw032
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Mintun, M. A. (2005). Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(34), 7709–7717.
- Cabral, J., Vidaurre, D., Marques, P., Magalhães, R., Silva Moreira, P., Miguel Soares, J., ... Kringelbach, M. L. (2017). Cognitive performance in healthy older adults relates to spontaneous switching between states of functional connectivity during rest. *Scientific Reports*, 7(1), 5135.

- Cai, S., Chong, T., Peng, Y., Shen, W., Li, J., Deneen, K. M. von, ... Initiative, A. D. N. (2017). Altered functional brain networks in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(3), 619–631.
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., ... Frebourg, T. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics*, *65*(3), 664–670.
- Campion, Dominique, Charbonnier, C., & Nicolas, G. (2019). SORL1 genetic variants and Alzheimer disease risk: a literature review and meta-analysis of sequencing data. *Acta Neuropathologica*, *138*(2), 173–186.
- Cassady, K. E., Adams, J. N., Chen, X., Maass, A., Harrison, T. M., Landau, S., ... Jagust, W. (2021). Alzheimer’s Pathology Is Associated with Dedifferentiation of Intrinsic Functional Memory Networks in Aging. *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhab122
- Castellani, R. J., Lee, H.-G., Siedlak, S. L., Nunomura, A., Hayashi, T., Nakamura, M., ... Smith, M. A. (2009). Reexamining Alzheimer’s disease: evidence for a protective role for amyloid-beta protein precursor and amyloid-beta. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, *18*(2), 447–452.
- Chan, D., Fox, N. C., Scahill, R. I., Crum, W. R., Whitwell, J. L., Leschziner, G., ... Rossor, M. N. (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, *49*(4), 433–442.
- Chan, K. Y., Wang, W., Wu, J. J., Liu, L., Theodoratou, E., Car, J., ... Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). (2013). Epidemiology of Alzheimer’s disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, *381*(9882), 2016–2023.



- Chang, C., Cunningham, J. P., & Glover, G. H. (2009). Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *NeuroImage*, *44*(3), 857–869.
- Chen, H., Kwong, J. C., Copes, R., Hystad, P., van Donkelaar, A., Tu, K., ... Burnett, R. T. (2017). Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study. *Environment International*, *108*, 271–277.
- Chen, J., Duan, X., Shu, H., Wang, Z., Long, Z., Liu, D., ... Zhang, Z. (2016). Differential contributions of subregions of medial temporal lobe to memory system in amnesic mild cognitive impairment: insights from fMRI study. *Scientific Reports*, *6*.  
doi:10.1038/srep26148
- Chen, J.-C., Espeland, M. A., Brunner, R. L., Lovato, L. C., Wallace, R. B., Leng, X., ... Mysiw, W. J. (2016). Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *12*(1), 21–33.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, *58*(9), 853–858.
- Chen, Q., Lu, J., Zhang, X., Sun, Y., & Chen, W. (2021). Alterations in Dynamic Functional Connectivity in Individuals With Subjective Cognitive Decline. *Lausanne*.  
doi:10.3389/fnagi.2021.646017
- Chen, T., Cai, W., Ryali, S., Supekar, K., & Menon, V. (2016). Distinct Global Brain Dynamics and Spatiotemporal Organization of the Salience Network. *PLoS Biology*, *14*(6), e1002469.
- Chen, Y., Wang, W., Zhao, X., Sha, M., Liu, Y., Zhang, X., ... Ming, D. (2017). Age-Related Decline in the Variation of Dynamic Functional Connectivity: A Resting State Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 203.

- Chételat, Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J.-C. (2002). Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, *13*(15), 1939–1943.
- Chételat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J.-C. (2003). Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, *60*(8), 1374–1377.
- Chételat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., Poline, J. B., de la Sayette, V., ... Baron, J.-C. (2008). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*(1), 60–71.
- Chételat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mézenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., ... Baron, J.-C. (2005). Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *NeuroImage*, *27*(4), 934–946.
- Chételat, Gaël, Villain, N., Desgranges, B., Eustache, F., & Baron, J.-C. (2009). Posterior cingulate hypometabolism in early Alzheimer's disease: what is the contribution of local atrophy versus disconnection? *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 12), e133; author reply e134.
- Chhatwal, J. P., Schultz, A. P., Marshall, G. A., Boot, B., Gomez-Isla, T., Dumurgier, J., ... Johnson, K. A. (2016). Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology*, *87*(9), 920–926.
- Cho, H., Choi, J. Y., Lee, H. S., Lee, J. H., Ryu, Y. H., Lee, M. S., ... Lyoo, C. H. (2019). Progressive tau accumulation in Alzheimer disease: 2-year follow-up study. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *60*(11), 1611–1621.

- Ciudad, S., Puig, E., Botzanowski, T., Meigooni, M., Arango, A. S., & Do, J. (2020). Aβ<sub>1-42</sub> tetramer and octamer structures reveal edge conductivity pores as a mechanism for membrane damage. *Nat Commun*, *11*, 3014.
- Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., ... AV-45-A16 Study Group. (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurology*, *11*(8), 669–678.
- Cole, D. M., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*, 8.
- Collette, F., Van der Linden, M., Bechet, S., & Salmon, E. (1999). Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *37*(8), 905–918.
- Collette, Fabienne, Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *35*(1), 57–72.
- Colom-Cadena, M., Spires-Jones, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Caggiano, A., DeKosky, S. T., ... Synaptic Health Endpoints Working Group. (2020). The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *12*(1), 21.
- Cooper, R. A., & Ritchey, M. (2019). Cortico-hippocampal network connections support the multidimensional quality of episodic memory. *ELife*, *8*, e45591.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., ... Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *21*(9), 1636–1644.

- Córdova-Palomera, A., Kaufmann, T., Persson, K., Alnæs, D., Doan, N. T., Moberget, T., ... Westlye, L. T. (2017). Disrupted global metastability and static and dynamic brain connectivity across individuals in the Alzheimer's disease continuum. *Scientific Reports*, 7, 40268.
- Cotier, F. A., Zhang, R., & Lee, T. M. C. (2017). A longitudinal study of the effect of short-term meditation training on functional network organization of the aging brain. *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/s41598-017-00678-8
- Cotman, C. W., & Anderson, A. J. (1995). A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 10(1), 19–45.
- d'Abramo, C., D'Adamio, L., & Giliberto, L. (2020). Significance of blood and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: Sensitivity, specificity and potential for clinical use. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3). doi:10.3390/jpm10030116
- Dallaire-Théroux, C., Callahan, B. L., Potvin, O., Saikali, S., & Duchesne, S. (2017). Radiological-pathological correlation in Alzheimer's disease: Systematic review of antemortem magnetic resonance imaging findings. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 57(2), 575–601.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848–13853.
- Damoiseaux, Jessica S., & Greicius, M. D. (2009). Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structure & Function*, 213(6), 525–533.

- Darwish, H., Farran, N., Assaad, S., & Chaaya, M. (2018). Cognitive reserve factors in a developing country: Education and occupational attainment lower the risk of dementia in a sample of Lebanese older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 277.
- Das, S. R., Pluta, J., Mancuso, L., Kliot, D., Orozco, S., Dickerson, B. C., ... Wolk, D. A. (2013-1). Increased Functional Connectivity within Medial Temporal Lobe in Mild Cognitive Impairment. *Hippocampus*, *23*(1), 1–6.
- Das, S. R., Pluta, J., Mancuso, L., Kliot, D., Yushkevich, P. A., & A. Wolk, D. (2015-1). Anterior and Posterior MTL Networks in Aging and MCI. *Neurobiology of Aging*, *36*(0 1), S141-S150.e1.
- Davachi, L., Mitchell, J. P., & Wagner, A. D. (2003). Multiple routes to memory: Distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(4), 2157–2162.
- De Felice, F. G., Velasco, P. T., Lambert, M. P., Viola, K., Fernandez, S. J., Ferreira, S. T., & Klein, W. L. (2007). Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *The Journal of Biological Chemistry*, *282*(15), 11590–11601.
- de Lacy, N., McCauley, E., Kutz, J. N., & Calhoun, V. D. (2019). Sex-related differences in intrinsic brain dynamism and their neurocognitive correlates. *NeuroImage*, 116116.
- De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A., & Matthews, P. M. (2005). Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Experimental Brain Research*, *167*(4), 587–594.
- de Souza, L. C., Corlier, F., Habert, M.-O., Uspenskaya, O., Maroy, R., Lamari, F., ... Sarazin, M. (2011). Similar amyloid- $\beta$  burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *134*(Pt 7), 2036–2043.

- De, V. F., Vos F, M, K., Tm, S., S, S., & Grond J. (2018). A comprehensive analysis of resting state fMRI measures to classify individual patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 167, 62–72.
- DeCarli, C., Frisoni, G. B., Clark, C. M., Harvey, D., Grundman, M., Petersen, R. C., ... Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. (2007). Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Archives of Neurology*, 64(1), 108–115.
- deCharms, R. C. (2008). Applications of real-time fMRI. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(9), 720–729.
- DeKosky, S. T., & Scheff, S. W. (1990). Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Annals of Neurology*, 27(5), 457–464.
- DeKosky, Steven T., Abrahamson, E. E., Ciallella, J. R., Paljug, W. R., Wisniewski, S. R., Clark, R. S. B., & Ikonovic, M. D. (2007). Association of increased cortical soluble abeta42 levels with diffuse plaques after severe brain injury in humans. *Archives of Neurology*, 64(4), 541–544.
- Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buée, L., Wattez, A., Vermersch, P., ... Di Menza, C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(6), 1158–1165.
- Desgranges, B., Eustache, F., Rioux, P., de La Sayette, V., & Lechevalier, B. (1996). Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 32(3), 387–412.
- Devonshire, I. M., Papadakis, N. G., Port, M., Berwick, J., Kennerley, A. J., Mayhew, J. E. W., & Overton, P. G. (2012). Neurovascular coupling is brain region-dependent. *NeuroImage*, 59(3), 1997–2006.

- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 (5th edition). (2014).  
*Reference Reviews*, 28(3), 36–37.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(9), 379–386.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2010). Medial temporal lobe activity during source retrieval reflects information type, not memory strength. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(8), 1808–1818.
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., ... Buckner, R. L. (2009). The Cortical Signature of Alzheimer’s Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cerebral Cortex*, 19(3), 497–510.
- Dickerson, B. C., McGinnis, S. M., Xia, C., Price, B. H., Atri, A., Murray, M. E., ... Wolk, D. A. (2017). Approach to atypical Alzheimer’s disease and case studies of the major subtypes. *CNS Spectrums*, 22(6), 439–449.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Bates, J. F., Atiya, M., Killiany, R. J., Greve, D. N., ... Sperling, R. A. (2004). Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 56(1), 27–35.
- Diem, S. J., Blackwell, T. L., Stone, K. L., Yaffe, K., Tranah, G., Cauley, J. A., ... Ensrud, K. E. (2016). Measures of sleep-wake patterns and risk of mild cognitive impairment or dementia in older women. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(3), 248–258.
- Diesfeldt, H. F. A. (1989). Semantic impairment in senile dementia of the Alzheimer type. *Aphasiology*, 3(1), 41–54.

- Díez-Cirarda, M., Strafella, A. P., Kim, J., Peña, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage: Clinical*, Vol. 17, pp. 847–855. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.013
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., & Reynolds, C. F., 3rd. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 202(5), 329–335.
- Dixit, R., Ross, J. L., Goldman, Y. E., & Holzbaur, E. L. F. (2008). Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau. *Science (New York, N.Y.)*, 319(5866), 1086–1089.
- Doecke, J. D., Pérez-Grijalba, V., Fandos, N., Fowler, C., Villemagne, V. L., Masters, C. L., ... AIBL Research Group. (2020). Total A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio in plasma predicts amyloid-PET status, independent of clinical AD diagnosis. *Neurology*, 94(15), e1580–e1591.
- Dong, G., Yang, L., Li, C.-S. R., Wang, X., Zhang, Y., Du, W., ... Tang, X. (2020). Dynamic network connectivity predicts subjective cognitive decline: the Sino-Longitudinal Cognitive impairment and dementia study. *Brain Imaging and Behavior*. doi:10.1007/s11682-019-00220-6
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., & Resnick, S. M. (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology*, 72(22), 1906–1913.
- Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., ... Kurz, A. (2003). Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(8), 1104–1113.



- Du, Y., Fu, Z., Sui, J., Gao, S., Xing, Y., Lin, D., ... Calhoun, V. D. (2020). NeuroMark: an automated and adaptive ICA based pipeline to identify reproducible fMRI markers of brain disorders. *NeuroImage: Clinical*, 102375.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3(4), 246–248.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9(11), 1118–1127.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6(8), 734–746.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13(6), 614–629.
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., ... Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurology*. doi:10.1016/S1474-4422(21)00066-1
- Duyckaerts, C., Uchihara, T., Seilhean, D., He, Y., & Hauw, J. J. (1997). Dissociation of Alzheimer type pathology in a disconnected piece of cortex. *Acta Neuropathologica*, 93(5), 501–507.
- Duyckaerts, Charles, Delatour, B., & Potier, M.-C. (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, 118(1), 5–36.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. R., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 123–152.

- Ekman, M., Derrfuss, J., Tittgemeyer, M., & Fiebach, C. J. (2012). Predicting errors from reconfiguration patterns in human brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(41), 16714–16719.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, *57*(6), 808–813.
- Elman, J. A., Madison, C. M., Baker, S. L., Vogel, J. W., Marks, S. M., Crowley, S., ... Jagust, W. J. (2016). Effects of Beta-Amyloid on Resting State Functional Connectivity Within and Between Networks Reflect Known Patterns of Regional Vulnerability. *Cerebral Cortex*, *26*(2), 695–707.
- Elton, A., & Gao, W. (2015). Task-related modulation of functional connectivity variability and its behavioral correlations: Task-Related Connectivity Variability. *Human Brain Mapping*, *36*(8), 3260–3272.
- Ergis, A.-M., & Eusop-Roussel, E. (2008). Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *Revue neurologique*, *164*, S96–S101.
- Esposito, F., Bertolino, A., Scarabino, T., Latorre, V., Blasi, G., Popolizio, T., ... Di Salle, F. (2006). Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. *Brain Research Bulletin*, *70*(4–6), 263–269.
- Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Chételat, G., Piolino, P., & Desgranges, B. (2006a). [Alzheimer's disease and human memory]. *Revue neurologique*, *162*(10), 929–939.
- Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Chételat, G., Piolino, P., & Desgranges, B. (2006b). La maladie d'Alzheimer et la mémoire humaine. *Revue neurologique*, *162*(10), 929–939.
- Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S.-Y., Dence, C. S., Shah, A. R., ... Holtzman, D. M. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of Neurology*, *59*(3), 512–519.

- Fair, D. A., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Cohen, A. L., Brahmbhatt, S., Miezin, F. M., ... Schlaggar, B. L. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(33), 13507–13512.
- Farb, N. A. S., Segal, Z. V., & Anderson, A. K. (2013-1). Mindfulness meditation training alters cortical representations of interoceptive attention. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(1), 15–26.
- Farb, N. A. S., Segal, Z. V., Mayberg, H., Bean, J., McKeon, D., Fatima, Z., & Anderson, A. K. (2007). Attending to the present: mindfulness meditation reveals distinct neural modes of self-reference. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *2*(4), 313–322.
- Ferreira, D., Nordberg, A., & Westman, E. (2020). Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*.  
doi:10.1212/WNL.0000000000009058
- Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., ... Jetté, N. (2016). The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *43 Suppl 1*(S1), S51-82.
- Fiorenzato, E., Strafella, A. P., Kim, J., Schifano, R., Weis, L., Antonini, A., & Biundo, R. (2019). Dynamic functional connectivity changes associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *142*(9), 2860–2872.
- Fischer, D., Mukrasch, M. D., Biernat, J., Bibow, S., Blackledge, M., Griesinger, C., ... Zweckstetter, M. (2009). Conformational changes specific for pseudophosphorylation at serine 262 selectively impair binding of tau to microtubules. *Biochemistry*, *48*(42), 10047–10055.

- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Diehr, P., O'Meara, E. S., Longstreth, W. T., Jr, & Luchsinger, J. A. (2009). Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Archives of Neurology*, *66*(3), 336–342.
- Fleck, J. I., Arnold, M., Dykstra, B., Casario, K., Douglas, E., & Morris, O. (2019). Distinct functional connectivity patterns are associated with social and cognitive lifestyle factors: Pathways to cognitive reserve. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*, 310.
- Fleisher, A. S., Chen, K., Liu, X., Rontiva, A., Thiyyagura, P., Ayutyanont, N., ... Reiman, E. M. (2011). Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *68*(11), 1404–1411.
- Foster, J. K. (2001). Selective attention in Alzheimer's disease. *Frontiers in Bioscience*, *6*(1), D135-53.
- Foundas, A. L., Macauley, B. L., Raymer, A. M., Maher, L. M., Rothi, L. J., & Heilman, K. M. (1999). Ideomotor apraxia in Alzheimer disease and left hemisphere stroke: limb transitive and intransitive movements. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *12*(3), 161–166.
- Fouquet, M., Desgranges, B., Landeau, B., Duchesnay, E., Mézenge, F., de la Sayette, V., ... Chételat, G. (2009). Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 8), 2058–2067.
- Fox, N. C., Ridgway, G. R., & Schott, J. M. (2011). Algorithms, atrophy and Alzheimer's disease: Cautionary tales for clinical trials. *NeuroImage*, *57*(1), 15–18.
- Frankó, E., Insausti, A. M., Artacho-Pérula, E., Insausti, R., & Chavoix, C. (2014). Identification of the human medial temporal lobe regions on magnetic resonance images. *Human Brain Mapping*, *35*(1), 248–256.

- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping, 26*(1), 15–29.
- Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia, 44*(14), 2836–2845.
- Fransson, P., Skiöld, B., Horsch, S., Nordell, A., Blennow, M., Lagercrantz, H., & Aden, U. (2007). Resting-state networks in the infant brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104*(39), 15531–15536.
- Franzmeier, N., Caballero, M. Á. A., Taylor, A. N. W., Simon-Vermot, L., Buerger, K., Ertl-Wagner, B., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior, 11*(2), 368–382.
- Franzmeier, Nicolai, Duering, M., Weiner, M., Dichgans, M., Ewers, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2017). Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease. *Neurology, 88*(11), 1054–1061.
- Franzmeier, Nicolai, Neitzel, J., Rubinski, A., Smith, R., Strandberg, O., Ossenkoppele, R., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2020). Functional brain architecture is associated with the rate of tau accumulation in Alzheimer's disease. *Nature Communications, 11*(1), 347.
- Frisoni, G. B., Pievani, M., Testa, C., Sabbatoli, F., Bresciani, L., Bonetti, M., ... Thompson, P. M. (2007). The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology, 130*(Pt 3), 720–730.

- Frisoni, G. B., Prestia, A., Rasser, P. E., Bonetti, M., & Thompson, P. M. (2009). In vivo mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 256(6), 916.
- Friston, K. J., Jezzard, P., & Turner, R. (1994). Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping*, 1(2), 153–171.
- Froeliger, B., Garland, E. L., Kozink, R. V., Modlin, L. A., Chen, N.-K., McClelmon, F. J., ... Sobin, P. (2012). Meditation-state functional connectivity (msFC): Strengthening of the Dorsal Attention Network and beyond. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2012, 680407.
- Fujino, M., Ueda, Y., Mizuhara, H., Saiki, J., & Nomura, M. (2018). Open monitoring meditation reduces the involvement of brain regions related to memory function. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-28274-4
- García-García-Patino, R., Benito-León, J., Mitchell, A. J., Pastorino-Mellado, D., García García, R., Ladera-Fernández, V., ... Cacho, J. (2020). Memory and executive dysfunction predict complex activities of daily living impairment in amnesic multi-domain mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 75(3), 1061–1069.
- Gard, T., Hölzel, B. K., & Lazar, S. W. (2014). The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: a systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1307, 89–103.
- Garrard, P., Lambon Ralph, M. A., Watson, P. C., Powis, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2001). Longitudinal profiles of semantic impairment for living and nonliving concepts in dementia of Alzheimer's type. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(7), 892–909.

- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., ... Pedersen, N. L. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, *63*(2), 168–174.
- Giffard, B., Desgranges, B., & Eustache, F. (2005). Semantic memory disorders in Alzheimer's disease: clues from semantic priming effects. *Current Alzheimer Research*, *2*(4), 425–434.
- Gilbert, P. (2009). Introducing compassion-focused therapy. *Advances in Psychiatric Treatment: The Royal College of Psychiatrists' Journal of Continuing Professional Development*, *15*(3), 199–208.
- Gilbert, P. (2010). An introduction to compassion focused therapy in cognitive behavior therapy. *International Journal of Cognitive Therapy*, *3*(2), 97–112.
- Glenner, G. G., Wong, C. W., Quaranta, V., & Eanes, E. D. (1984). The amyloid deposits in Alzheimer's disease: their nature and pathogenesis. *Applied Pathology*, *2*(6), 357–369.
- Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J. H., Petersen, R. C., ... Hyman, B. T. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *41*(1), 17–24.
- Gómez-Isla, Teresa, Price, J. L., Jr, D. W. M., Morris, J. C., Growdon, J. H., & Hyman, B. T. (1996). Profound Loss of Layer II Entorhinal Cortex Neurons Occurs in Very Mild Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *16*(14), 4491–4500.
- Gonçalves, S. I., de Munck, J. C., Pouwels, P. J. W., Schoonhoven, R., Kuijjer, J. P. A., Maurits, N. M., ... Lopes da Silva, F. H. (2006). Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: inter-subject variability. *NeuroImage*, *30*(1), 203–213.

- Gonsalves, B. D., Kahn, I., Curran, T., Norman, K. A., & Wagner, A. D. (2005). Memory Strength and Repetition Suppression: Multimodal Imaging of Medial Temporal Cortical Contributions to Recognition. *Neuron*, *47*(5), 751–761.
- Good, T. J., Villafuerte, J., Ryan, J. D., Grady, C. L., & Barense, M. D. (2020). Resting state BOLD variability of the posterior medial temporal lobe correlates with cognitive performance in older adults with and without risk for cognitive decline. *ENeuro*, *7*(3), ENEURO.0290-19.2020.
- Gordon, B. A., Friedrichsen, K., Brier, M., Blazey, T., Su, Y., Christensen, J., ... Benzinger, T. L. S. (2016). The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain: A Journal of Neurology*, *139*(8), 2249–2260.
- Gore, J. C. (2003). Principles and practice of functional MRI of the human brain. *The Journal of Clinical Investigation*, *112*(1), 4–9.
- Gorgoraptis, N., Li, L. M., Whittington, A., Zimmerman, K. A., Maclean, L. M., McLeod, C., ... Sharp, D. J. (2019). In vivo detection of cerebral tau pathology in long-term survivors of traumatic brain injury. *Science Translational Medicine*, *11*(508). doi:10.1126/scitranslmed.aaw1993
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006–1014.
- Götz, J., Ittner, A., & Ittner, L. M. (2012). Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease. *British Journal of Pharmacology*, *165*(5), 1246–1259.
- Gour, N., Felician, O., Didic, M., Koric, L., Gueriot, C., Chanoine, V., ... Ranjeva, J. P. (2014). Functional connectivity changes differ in early and late-onset Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, *35*(7), 2978–2994.



- Gour, N., Ranjeva, J.-P., Ceccaldi, M., Confort-Gouny, S., Barbeau, E., Soulier, E., ... Felician, O. (2011). Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *NeuroImage*, *58*(2), 687–697.
- Grande, G., Ljungman, P. L. S., Eneroth, K., Bellander, T., & Rizzuto, D. (2020). Association between cardiovascular disease and long-term exposure to air pollution with the risk of dementia. *JAMA Neurology*, *77*(7), 801–809.
- Grasset, L., Brayne, C., Joly, P., Jacqmin-Gadda, H., Peres, K., Foubert-Samier, A., ... Helmer, C. (2016). Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *12*(3), 272–280.
- Green, D. W. (1998). Mental control of the bilingual lexico-semantic system. *Bilingualism (Cambridge, England)*, *1*(2), 67–81.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(1), 253–258.
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *19*(1), 72–78.
- Griffanti, L., Salimi-Khorshidi, G., Beckmann, C. F., Auerbach, E. J., Douaud, G., Sexton, C. E., ... Smith, S. M. (2014). ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging. *NeuroImage*, *95*, 232–247.
- Grignon, Y., Duyckaerts, C., Benneceb, M., & Hauw, J. J. (1998). Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *95*(4), 395–406.

- Grimmer, T., Riemenschneider, M., Förstl, H., Henriksen, G., Klunk, W. E., Mathis, C. A., ... Drzezga, A. (2009). Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biological Psychiatry*, 65(11), 927–934.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36.
- Grotz, C., Meillon, C., Amieva, H., Stern, Y., Dartigues, J.-F., Adam, S., & Letenneur, L. (2016). Why is later age at retirement beneficial for cognition? Results from a French population-based study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 20(5), 514–519.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.-C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Binder, L. I. (1987). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein? (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 1(3), 202.
- Gu, Y., Lin, Y., Huang, L., Ma, J., Zhang, J., Xiao, Y., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Abnormal dynamic functional connectivity in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. doi:10.1111/cns.13387
- Guadagni, V., Drogos, L. L., Tyndall, A. V., Davenport, M. H., Anderson, T. J., Eskes, G. A., ... Poulin, M. J. (2020). Aerobic exercise improves cognition and cerebrovascular regulation in older adults. *Neurology*, 94(21), e2245–e2257.
- Gulpers, B., Ramakers, I., Hamel, R., Köhler, S., Oude Voshaar, R., & Verhey, F. (2016). Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(10), 823–842.
- Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(10), 685–694.

- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, *436*(7052), 801.
- Hahn, A., Strandberg, T. O., Stomrud, E., Nilsson, M., van Westen, D., Palmqvist, S., ... Hansson, O. (2019). Association Between Earliest Amyloid Uptake and Functional Connectivity in Cognitively Unimpaired Elderly. *Cerebral Cortex*, *29*(5), 2173–2182.
- Han, H., Glenn, A., & Dawson, K. J. (2019). Evaluating alternative correction methods for multiple comparison in functional neuroimaging research. doi:10.31234/osf.io/ak75x
- Handing, E. P., Andel, R., Kadlecova, P., Gatz, M., & Pedersen, N. L. (2015). Midlife alcohol consumption and risk of dementia over 43 years of follow-up: A population-based study from the Swedish Twin Registry. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *70*(10), 1248–1254.
- Hansson, O., Grothe, M. J., Strandberg, T. O., Ohlsson, T., Hägerström, D., Jögi, J., ... Schöll, M. (2017). Tau Pathology Distribution in Alzheimer's disease Corresponds Differentially to Cognition-Relevant Functional Brain Networks. *Frontiers in Neuroscience*, *11*, 270.
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *11*(1), 34.
- Hansson, O., Seibyl, J., Stomrud, E., Zetterberg, H., Trojanowski, J. Q., Bittner, T., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- $\beta$  PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *14*(11), 1470–1481.

- Harrison, T. M., La Joie, R., Maass, A., & Baker, S. L. (2019). Longitudinal tau accumulation and atrophy in aging and alzheimer disease. *Annals Of*. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25406>
- Hasenkamp, W., & Barsalou, L. W. (2012). Effects of Meditation Experience on Functional Connectivity of Distributed Brain Networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnhum.2012.00038
- Hasenkamp, W., Wilson-Mendenhall, C., Duncan, E., & Barsalou, L. (2017). Mind wandering and attention during focused meditation: A fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. doi:10.31231/osf.io/4fnt6
- Hebert, L. E., Bienias, J. L., Aggarwal, N. T., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Shah, R. C., & Evans, D. A. (2010). Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology*, 75(9), 786–791.
- Hedden, T., Van Dijk, K. R. A., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Buckner, R. L. (2009). Disruption of Functional Connectivity in Clinically Normal Older Adults Harboring Amyloid Burden. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(40), 12686–12694.
- Hellyer, P. J., Shanahan, M., Scott, G., Wise, R. J. S., Sharp, D. J., & Leech, R. (2014). The control of global brain dynamics: opposing actions of frontoparietal control and default mode networks on attention. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(2), 451–461.
- Henson, R. N. A., Cansino, S., Herron, J. E., Robb, W. G. K., & Rugg, M. D. (2003). A familiarity signal in human anterior medial temporal cortex? *Hippocampus*, 13(2), 301–304.

- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., Frölich, L., ... Heiss, W. D. (2002). Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *NeuroImage*, *17*(1), 302–316.
- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., & Krewski, D. (2017). Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer’s disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*, *61*, 143–187.
- Hirono, N., Mori, E., Ikejiri, Y., Imamura, T., Shimomura, T., Ikeda, M., ... Yamadori, A. (1997). Procedural memory in patients with mild Alzheimer’s disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *8*(4), 210–216.
- Hirshhorn, M., Grady, C., Rosenbaum, R. S., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2012). Brain regions involved in the retrieval of spatial and episodic details associated with a familiar environment: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *50*(13), 3094–3106.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer’s disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, *30*(4), 301–314.
- Hoenig, M. C., Bischof, G. N., Seemiller, J., Hammes, J., Kukolja, J., Onur, Ö. A., ... Drzezga, A. (2018). Networks of tau distribution in Alzheimer’s disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *141*(2), 568–581.
- Hölzel, B. K., Ott, U., Hempel, H., Hackl, A., Wolf, K., Stark, R., & Vaitl, D. (2007). Differential engagement of anterior cingulate and adjacent medial frontal cortex in adept meditators and non-meditators. *Neuroscience Letters*, *421*(1), 16–21.
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., & Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(6), 2035–2040.

- Hughes, T. F., Borenstein, A. R., Schofield, E., Wu, Y., & Larson, E. B. (2009). Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology*, 72(20), 1741–1746.
- Hung, S.-C., Liao, K.-F., Muo, C.-H., Lai, S.-W., Chang, C.-W., & Hung, H.-C. (2015). Hearing loss is associated with risk of Alzheimer’s disease: A case-control study in older people. *Journal of Epidemiology*, 25(8), 517–521.
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., ... Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, 80, 360–378.
- Iaccarino, L., Sala, A., Perani, D., & Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(6), 1113–1120.
- Ikonomovic, M. D., Uryu, K., Abrahamson, E. E., Ciallella, J. R., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M.-Y., ... DeKosky, S. T. (2004). Alzheimer’s pathology in human temporal cortex surgically excised after severe brain injury. *Experimental Neurology*, 190(1), 192–203.
- Ilomaki, J., Jokanovic, N., Tan, E. C. K., & Lonroos, E. (2015). Alcohol consumption, dementia and cognitive decline: An overview of systematic reviews. *Current Clinical Pharmacology*, 10(3), 204–212.
- Ingelsson, M., Fukumoto, H., Newell, K. L., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., Frosch, M. P., ... Irizarry, M. C. (2004). Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology*, 62(6), 925–931.
- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P., ... Pitkänen, A. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 19(4), 659–671.

- Insausti, R., Tuñón, T., Sobreviela, T., Insausti, A. M., & Gonzalo, L. M. (1995). The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *The Journal of Comparative Neurology*, 355(2), 171–198.
- Jack, C. R., Jr, Petersen, R. C., Xu, Y., O’Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., ... Kokmen, E. (2000). Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 55(4), 484–489.
- Jack, Clifford R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, 14(4), 535–562.
- Jack, Clifford R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Lowe, V. J., Knopman, D. S., ... Petersen, R. C. (2020). Predicting future rates of tau accumulation on PET. *Brain: A Journal of Neurology*, 143(10), 3136–3150.
- Jagust, W., Reed, B., Mungas, D., Ellis, W., & Decarli, C. (2007). What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*, 69(9), 871–877.
- Jagust, William. (2018). Following the pathway to Alzheimer’s disease. *Nature Neuroscience*, 21(3), 306–308.
- Jagust, William, Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., ... Sperling, R. (2019). [Review of “Alzheimer’s disease” is neither “Alzheimer’s clinical syndrome” nor “dementia”]. *Alzheimer’s & dementia: the journal of the Alzheimer’s Association*, 15(1), 153–157. Wiley.
- Janelidze, S., Mattsson, N., Palmqvist, S., Smith, R., Beach, T. G., Serrano, G. E., ... Hansson, O. (2020). Plasma P-tau181 in Alzheimer’s disease: relationship to other

- biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nature Medicine*, 26(3), 379–386.
- Janelidze, S., Stomrud, E., Smith, R., Palmqvist, S., Mattsson, N., Airey, D. C., ... Hansson, O. (2020). Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 11(1), 1683.
- Jang, J. H., Jung, W. H., Kang, D.-H., Byun, M. S., Kwon, S. J., Choi, C.-H., & Kwon, J. S. (2011). Increased default mode network connectivity associated with meditation. *Neuroscience Letters*, 487(3), 358–362.
- Janocko, N. J., Brodersen, K. A., Soto-Ortolaza, A. I., Ross, O. A., Liesinger, A. M., Duara, R., ... Murray, M. E. (2012). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease differ significantly from neurofibrillary tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathologica*, 124(5), 681–692.
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., ... Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 313(19), 1924.
- Janzen, G., & van Turenout, M. (2004). Selective neural representation of objects relevant for navigation. *Nature Neuroscience*, 7(6), 673–677.
- Jia, L., Quan, M., Fu, Y., Zhao, T., Li, Y., Wei, C., ... Group for the Project of Dementia Situation in China. (2020). Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances. *Lancet Neurology*, 19(1), 81–92.
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56(10), 1233–1239.
- Jones, D. T., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Graff-Radford, J., Vemuri, P., Boeve, B. F., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Cascading network failure



- across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 2), 547–562.
- Jones, D. T., Vemuri, P., Murphy, M. C., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Machulda, M. M., ... Jack, C. R., Jr. (2012). Non-stationarity in the “resting brain's” modular architecture. *PloS One*, 7(6), e39731.
- Jones, D. T., Vemuri, P., Murphy, M. C., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Machulda, M. M., ... Others. (2012). Non-stationarity in the “resting brain's” modular architecture. *PloS One*, 7(6), e39731.
- Josephs, K. A., Murray, M. E., Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Petrucelli, L., ... Dickson, D. W. (2016). Updated TDP-43 in Alzheimer's disease staging scheme. *Acta Neuropathologica*, 131(4), 571–585.
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Murray, M. E., Tosakulwong, N., Liesinger, A. M., ... Dickson, D. W. (2014). TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 127(6), 811–824.
- Jung, H., Yang, P.-S., Kim, D., Jang, E., Yu, H. T., Kim, T.-H., ... Joung, B. (2021). Associations of hypertension burden on subsequent dementia: a population-based cohort study. *Scientific Reports*, 11(1), 12291.
- Kabat-Zinn, J. (2003). Mindfulness-based interventions in context: Past, present, and future. *Clinical Psychology: A Publication of the Division of Clinical Psychology of the American Psychological Association*, 10(2), 144–156.
- Kahn, I., Andrews-Hanna, J. R., Vincent, J. L., Snyder, A. Z., & Buckner, R. L. (2008). Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 100(1), 129–139.

- Kalpouzos, G., Eustache, F., de la Sayette, V., Viader, F., Chételat, G., & Desgranges, B. (2005). Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients. *Journal of Neurology*, *252*(5), 548–558.
- Kang, J., Lemaire, H. G., Unterbeck, A., Salbaum, J. M., Masters, C. L., Grzeschik, K. H., ... Müller-Hill, B. (1987). The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, *325*(6106), 733–736.
- Kapasi, A., DeCarli, C., & Schneider, J. A. (2017). Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathologica*, *134*(2), 171–186.
- Karanth, S., Nelson, P. T., Katsumata, Y., Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Fardo, D. W., ... Abner, E. L. (2020). Prevalence and clinical phenotype of quadruple misfolded proteins in older adults. *JAMA Neurology*, *77*(10), 1299–1307.
- Karikari, T. K., Benedet, A. L., Ashton, N. J., Rodriguez, J. L., Snellman, A., Suárez-Calvet, M., ... Zetterberg, H. (2020). Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Molecular Psychiatry*, 1–14.
- Kawai, M., Cras, P., & Perry, G. (1992). Serial reconstruction of beta-protein amyloid plaques: relationship to microvessels and size distribution. *Brain Research*, *592*(1–2), 278–282.
- Kay, K. N., Naselaris, T., Prenger, R. J., & Gallant, J. L. (2008). Identifying natural images from human brain activity. *Nature*, *452*(7185), 352–355.
- Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage*, *39*(1), 527–537.
- Kemmer, P. B., Guo, Y., Wang, Y., & Pagnoni, G. (2015). Network-based characterization of brain functional connectivity in Zen practitioners. *Frontiers in Psychology*, *6*, 603.

- Kensinger, E. A., Addis, D. R., & Atapattu, R. K. (2011). Amygdala activity at encoding corresponds with memory vividness and with memory for select episodic details. *Neuropsychologia*, *49*(4), 663–673.
- Kidd, M. (1963). Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature*, *197*(4863), 192–193.
- Kidd, M. (1964). Alzheimer's disease--an electron microscopical study. *Brain: A Journal of Neurology*, *87*, 307–320.
- Kilpatrick, L. A., Suyenobu, B. Y., Smith, S. R., Bueller, J. A., Goodman, T., Creswell, J. D., ... Naliboff, B. D. (2011). Impact of Mindfulness-Based Stress Reduction training on intrinsic brain connectivity. *NeuroImage*, *56*(1), 290–298.
- Kim, S.-G., & Ogawa, S. (2012). Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *32*(7), 1188–1206.
- Kishimoto, H., Ohara, T., Hata, J., Ninomiya, T., Yoshida, D., Mukai, N., ... Kiyohara, Y. (2016). The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *European Journal of Epidemiology*, *31*(3), 267–274.
- Kiviniemi, V., Kantola, J.-H., Jauhiainen, J., Hyvärinen, A., & Tervonen, O. (2003). Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage*, *19*(2 Pt 1), 253–260.
- Kivipelto, M., Helkala, E.-L., Laakso, M. P., Hänninen, T., Hallikainen, M., & Alhainen, K. (2002). Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Allele, Elevated Midlife Total Cholesterol Level, and High Midlife Systolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Late-Life Alzheimer Disease. *Ann Intern Med*, *137*, 149–55.

- Köbe, T., Binette, A. P., Vogel, J. W., Meyer, P.-F., Breitner, J. C. S., Poirier, J., & Villeneuve, S. (2021). Vascular risk factors are associated with a decline in resting-state functional connectivity in cognitively unimpaired individuals at risk for Alzheimer's disease: Vascular risk factors and functional connectivity changes. *NeuroImage*, 117832.
- Koch, M. A., Norris, D. G., & Hund-Georgiadis, M. (2002). An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 16(1), 241–250.
- Koch, M., Fitzpatrick, A. L., Rapp, S. R., Nahin, R. L., Williamson, J. D., Lopez, O. L., ... Sink, K. M. (2019). Alcohol consumption and risk of dementia and cognitive decline among older adults with or without mild cognitive impairment. *JAMA Network Open*, 2(9), e1910319.
- Kolb, H. C., & Andrés, J. I. (2017). Tau positron emission tomography imaging. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(5), a023721.
- Kral, T. R. A., Schuyler, B. S., Mumford, J. A., Rosenkranz, M. A., Lutz, A., & Davidson, R. J. (2018). Impact of short- and long-term mindfulness meditation training on amygdala reactivity to emotional stimuli. *NeuroImage*, 181, 301–313.
- Kremen, W. S., Beck, A., Elman, J. A., Gustavson, D. E., Reynolds, C. A., Tu, X. M., ... Franz, C. E. (2019). Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(6), 2021–2026.
- Kuhl, B. A., & Chun, M. M. (2014). Successful remembering elicits event-specific activity patterns in lateral parietal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(23), 8051–8060.

- Kulason, S., Tward, D. J., Brown, T., Sicat, C. S., Liu, C.-F., Ratnanather, J. T., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Cortical thickness atrophy in the transentorhinal cortex in mild cognitive impairment. *NeuroImage. Clinical*, 21(101617), 101617.
- Kunkle, B. W., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V., Naj, A. C., ... Genetic and Environmental Risk in AD/Defining Genetic, Polygenic and Environmental Risk for Alzheimer's Disease Consortium (GERAD/PERADES),. (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A $\beta$ , tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics*, 51(3), 414–430.
- La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., ... Chételat, G. (2014). Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. *Neuron*, 81(6), 1417–1428.
- La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., ... Chételat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage. Clinical*, 3, 155–162.
- Laforce, R., Jr, Soucy, J.-P., Sellami, L., Dallaire-Théroux, C., Brunet, F., Bergeron, D., ... Ossenkoppele, R. (2018). Molecular imaging in dementia: Past, present, and future. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(11), 1522–1552.
- Laisney, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Giffard, B. (2010). L'altération du réseau lexico-sémantique dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique à travers le prisme des effets d'amorçage sémantique. *Revue de neuropsychologie*, 2(1), 46.
- Langballe, E. M., Ask, H., Holmen, J., Stordal, E., Saltvedt, I., Selbæk, G., ... Tambs, K. (2015). Alcohol consumption and risk of dementia up to 27 years later in a large,

- population-based sample: the HUNT study, Norway. *European Journal of Epidemiology*, 30(9), 1049–1056.
- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C., & Krakow, K. (2003a). EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage*, 19(4), 1463–1476.
- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C., & Krakow, K. (2003b). EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage*, 19(4), 1463–1476.
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10(4), 420–430.
- Le Guennec, K., Nicolas, G., Quenez, O., Charbonnier, C., Wallon, D., Bellenguez, C., ... Campion, D. (2016). ABCA7 rare variants and Alzheimer disease risk. *Neurology*, 86(23), 2134–2137.
- Lee, D. H., Lee, P., Seo, S. W., Roh, J. H., Oh, M., Oh, J. S., ... Jeong, Y. (2019). Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer’s disease spectrum and normal aging. *NeuroImage*, 186, 690–702.
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, 8(4), 313–322.
- Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Zijdenbos, A., Hampel, H., Teipel, S. J., & Evans, A. C. (2005). Focal Decline of Cortical Thickness in Alzheimer’s Disease Identified by Computational Neuroanatomy. *Cerebral Cortex*, 15(7), 995–1001.
- Lesourd, M., Le Gall, D., Baumard, J., Croisile, B., Jarry, C., & Osiurak, F. (2013). Apraxia and Alzheimer’s disease: review and perspectives. *Neuropsychology Review*, 23(3), 234–256.

- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *66*(2), 177–183.
- Leuzy, A., Chiotis, K., Lemoine, L., Gillberg, P.-G., Almkvist, O., Rodriguez-Vieitez, E., & Nordberg, A. (2019). Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Molecular Psychiatry*, *24*(8), 1112–1134.
- Li, G., Shofer, J. B., Kukull, W. A., Peskind, E. R., Tsuang, D. W., Breitner, J. C. S., ... Larson, E. B. (2005). Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology*, *65*(7), 1045–1050.
- Li, X., Liang, Y., Chen, Y., Zhang, J., Wei, D., Chen, K., ... Zhang, Z. (2015). Disrupted Frontoparietal Network Mediates White Matter Structure Dysfunction Associated with Cognitive Decline in Hypertension Patients. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *35*(27), 10015–10024.
- Liang, L., Yuan, Y., Wei, Y., Yu, B., Mai, W., Duan, G., ... Others. (2020). *Recurrent and Concurrent Patterns of Regional BOLD Dynamics and Functional Connectivity Dynamics in Cognitive Decline*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453729>
- Liang, Z., King, J., & Zhang, N. (2011). Uncovering intrinsic connective architecture of functional networks in awake rat brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(10), 3776–3783.
- Libby, L. A., Ekstrom, A. D., Ragland, J. D., & Ranganath, C. (2012). Differential connectivity of perirhinal and parahippocampal cortices within human hippocampal subregions revealed by high-resolution functional imaging. *The Journal of*

- Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(19), 6550–6560.
- Lim, A. S. P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer’s disease and cognitive decline in older persons. *Sleep*, 36(7), 1027–1032.
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer’s disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, 156(5), 445–453.
- Liska, A., Galbusera, A., Schwarz, A. J., & Gozzi, A. (2015). Functional connectivity hubs of the mouse brain. *NeuroImage*, 115, 281–291.
- Littlejohns, T. J., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beuchet, O., Chaves, P. H. M., ... Llewellyn, D. J. (2014). Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 83(10), 920–928.
- Liu, J., Zhang, X., Yu, C., Duan, Y., Zhuo, J., Cui, Y., ... Liu, Y. (2016). Impaired Parahippocampus Connectivity in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, 49(4), 1051–1064.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446.
- Lottman, K. K., Kraguljac, N. V., White, D. M., Morgan, C. J., Calhoun, V. D., Butt, A., & Lahti, A. C. (2017). Risperidone Effects on Brain Dynamic Connectivity-A Prospective Resting-State fMRI Study in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry / Frontiers Research Foundation*, 8, 14.
- Louie, R. (2019). The 2018 NIA-AA research framework: Recommendation and comments. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, 15(1), 182–183.



- Lowe, M. J., Mock, B. J., & Sorenson, J. A. (1998). Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *NeuroImage*, 7(2), 119–132.
- Loy, C. T., Schofield, P. R., Turner, A. M., & Kwok, J. B. J. (2014). Genetics of dementia. *Lancet*, 383(9919), 828–840.
- Lue, L. F., Kuo, Y. M., Roher, A. E., Brachova, L., Shen, Y., Sue, L., ... Rogers, J. (1999). Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *The American Journal of Pathology*, 155(3), 853–862.
- Lutz, A., Jha, A. P., Dunne, J. D., & Saron, C. D. (2015). Investigating the phenomenological matrix of mindfulness-related practices from a neurocognitive perspective. *The American Psychologist*, 70(7), 632–658.
- Lutz, A., Slagter, H. A., Dunne, J. D., & Davidson, R. J. (2008). Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(4), 163–169.
- Luzzatti, C., Laiacona, M., & Agazzi, D. (2003). Multiple patterns of writing disorders in dementia of the Alzheimer type and their evolution. *Neuropsychologia*, 41(7), 759–772.
- Ma, L. R., S, E., Ga, B., & Tt, R. (2012). Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. *Brain*, 135, 242–58.
- Maass, A., Berron, D., Harrison, T. M., Adams, J. N., La Joie, R., Baker, S., ... Jagust, W. J. (2019). Alzheimer's pathology targets distinct memory networks in the ageing brain. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(8), 2492–2509.
- Maass, A., Berron, D., Libby, L. A., Ranganath, C., & Düzel, E. (2015). Functional subregions of the human entorhinal cortex. *ELife*, 4. doi:10.7554/eLife.06426

- Maharani, A., Dawes, P., Nazroo, J., Tampubolon, G., Pendleton, N., & on behalf of the SENSE-Cog WP1 group. (2018). Longitudinal Relationship Between Hearing Aid Use and Cognitive Function in Older Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(6), 1130–1136.
- Maia, L., & de Mendonça, A. (2002). Does caffeine intake protect from Alzheimer’s disease? *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 9(4), 377–382.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(5), 204–210.
- Manelis, A., Reder, L. M., & Hanson, S. J. (2012). Dynamic changes in the medial temporal lobe during incidental learning of object-location associations. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 22(4), 828–837.
- Mann, D. M. A., & Snowden, J. S. (1995). The topographic distribution of brain atrophy in cortical Lewy body disease: comparison with Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathologica*, 89(2), 178–183.
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13170–13175.
- Marques, P., Moreira, P., Magalhães, R., Costa, P., Santos, N., Zihl, J., ... Sousa, N. (2016). The functional connectome of cognitive reserve. *Human Brain Mapping*, 37(9), 3310–3322.
- Marquié, M., Normandin, M. D., Vanderburg, C. R., Costantino, I. M., Bien, E. A., Rycyna, L. G., ... Gómez-Isla, T. (2015). Validating novel tau positron emission tomography

- tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Annals of Neurology*, 78(5), 787–800.
- Martin, A., & Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, 19(1), 124–141.
- Martínez, J. H., López, M. E., Ariza, P., Chavez, M., Pineda-Pardo, J. A., López-Sanz, D., ... Buldú, J. M. (2018). Functional brain networks reveal the existence of cognitive reserve and the interplay between network topology and dynamics. *Scientific Reports*, 8(1), 10525.
- Marusak, H. A., Calhoun, V. D., Brown, S., Crespo, L. M., Sala-Hamrick, K., Gotlib, I. H., & Thomason, M. E. (2017). Dynamic functional connectivity of neurocognitive networks in children. *Human Brain Mapping*, 38(1), 97–108.
- Matthews, F. E., Arthur, A., Barnes, L. E., Bond, J., Jagger, C., Robinson, L., & Brayne, C. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet*, 382(9902), 1405–1412.
- Matthews, P. M., & Jezzard, P. (2006). Functional magnetic resonance imaging. In *Neuroscience for Neurologists* (pp. 401–422). PUBLISHED BY IMPERIAL COLLEGE PRESS AND DISTRIBUTED BY WORLD SCIENTIFIC PUBLISHING CO.
- Mayes, A. R., Meudell, P. R., Mann, D., & Pickering, A. (1988). Location of lesions in korsakoff's syndrome: Neuropsychological and neuropathological data on two patients. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 24(3), 367–388.

- Mazanetz, M. P., & Fischer, P. M. (2007). Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 6(6), 464–479.
- McCleery, J., Flicker, L., Richard, E., & Quinn, T. J. (2019). The National Institute on Aging and Alzheimer’s Association research framework: A commentary from the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, 15(1), 179–181.
- McDaniel, K. D., Edland, S. D., & Heyman, A. (1995). Relationship between level of insight and severity of dementia in Alzheimer disease. CERAD Clinical Investigators. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9(2), 101–104.
- McGeer, P. L., Kawamata, T., Walker, D. G., Akiyama, H., Tooyama, I., & McGeer, E. G. (1993). Microglia in degenerative neurological disease. *Glia*, 7(1), 84–92.
- McGrath, E. R., Beiser, A. S., DeCarli, C., Plourde, K. L., Vasan, R. S., Greenberg, S. M., & Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*, 89(24), 2447–2454.
- McKeown, M. J., Hansen, L. K., & Sejnowsk, T. J. (2003). Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Current Opinion in Neurobiology*, 13(5), 620–629.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer’s disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group\* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer’s disease. *Neurology*, 34(7), 939–944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease:

- recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
- McLean, C. A., Cherny, R. A., Fraser, F. W., Fuller, S. J., Smith, M. J., Beyreuther, K., ... Masters, C. L. (1999). Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 46(6), 860–866.
- Me, F. M. D. A. R. (n.d.). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. - PubMed - NCBI. Retrieved August 27, 2018, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704812>
- Michaelson, D. (2016). APOE4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 39, S24.
- Mielke, M. M., Hagen, C. E., Xu, J., Chai, X., Vemuri, P., Lowe, V. J., ... Dage, J. L. (2018). Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(8), 989–997.
- Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clinical Epidemiology*, 6, 37–48.
- Millar, P. R., Ances, B. M., Gordon, B. A., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Morris, J. C., & Balota, D. A. (2020). Evaluating resting-state BOLD variability in relation to biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 96, 233–245.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 42(1), 85–94.

- Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., Mach, R. H., ...  
 Morris, J. C. (2006). [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, *67*(3), 446–452.
- Mooneyham, B. W., Mrazek, M. D., Mrazek, A. J., Mrazek, K. L., Phillips, D. T., &  
 Schooler, J. W. (2016). States of Mind: Characterizing the Neural Bases of Focus and Mind-wandering through Dynamic Functional Connectivity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *29*(3), 495–506.
- Mooneyham, B. W., Mrazek, M. D., Mrazek, A. J., & Schooler, J. W. (2016). Signal or noise: brain network interactions underlying the experience and training of mindfulness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1369*(1), 240–256.
- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, *11*(9), 1007–1014.
- Mortimer, J. A., Gosche, K. M., Riley, K. P., Markesbery, W. R., & Snowdon, D. A. (2004). Delayed recall, hippocampal volume and Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*, *62*(3), 428–432.
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., ... de Leon, M. J. (2008). Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer’s disease, and other dementias. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *49*(3), 390–398.
- Munro, C. E., Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Papp, K. V., Marshall, G. A., Rentz, D. M., ... Vannini, P. (2018). The impact of awareness of and concern about memory performance on the prediction of progression from mild cognitive impairment to

- Alzheimer disease dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 26(8), 896–904.
- Murdoch, B. E., Chenery, H. J., Wilks, V., & Boyle, R. S. (1987). Language disorders in dementia of the Alzheimer type. *Brain and Language*, 31(1), 122–137.
- Murphy, K., Birn, R. M., & Bandettini, P. A. (2013). Resting-state fMRI confounds and cleanup. *NeuroImage*, 80, 349–359.
- Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurology*, 10(9), 785–796.
- Mutlu, J., Landeau, B., Gaubert, M., de La Sayette, V., Desgranges, B., & Chételat, G. (2017). Distinct influence of specific versus global connectivity on the different Alzheimer's disease biomarkers. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(12), 3317–3328.
- Myers, N., Pasquini, L., Göttler, J., Grimmer, T., Koch, K., Ortner, M., ... Sorg, C. (2014). Within-patient correspondence of amyloid- $\beta$  and intrinsic network connectivity in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(7), 2052–2064.
- Navarro Schröder, T., Haak, K. V., Zaragoza Jimenez, N. I., Beckmann, C. F., & Doeller, C. F. (2015). Functional topography of the human entorhinal cortex. *ELife*, 4, e06738.
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Smielewski, P., & Hodges, J. R. (2003). Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 54(3), 343–351.
- Ngandu, T., von Strauss, E., Helkala, E.-L., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., ... Kivipelto, M. (2007). Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology*, 69(14), 1442–1450.

- Nicolas, G., Charbonnier, C., Wallon, D., Quenez, O., Bellenguez, C., Grenier-Boley, B., ... CNR-MAJ collaborators. (2016). SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 831–836.
- Niemantsverdriet, E., Ottoy, J., Somers, C., De Roeck, E., Struyfs, H., Soetewey, F., ... Engelborghs, S. (2017). The cerebrospinal fluid A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 ratio improves concordance with amyloid-PET for diagnosing Alzheimer's disease in a clinical setting. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 60(2), 561–576.
- 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 Neurology*, 13(8), 788–794.
- O'Brien, J. L., O'Keefe, K. M., LaViolette, P. S., DeLuca, A. N., Blacker, D., Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2010). Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology*, 74(24), 1969–1976.
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., Någren, K., ... Brooks, D. J. (2009). Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*, 73(10), 754–760.
- Ossenkoppele, R., Cohn-Sheehy, B. I., La Joie, R., Vogel, J. W., Möller, C., Lehmann, M., ... Rabinovici, G. D. (2015). Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 36(11), 4421–4437.
- Ossenkoppele, R., Iaccarino, L., Schonhaut, D. R., Brown, J. A., La Joie, R., O'Neil, J. P., ... Rabinovici, G. D. (2019). Tau covariance patterns in Alzheimer's disease patients match intrinsic connectivity networks in the healthy brain. *NeuroImage. Clinical*, 23, 101848.
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of



- Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 9), 2732–2749.
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Schöll, M., Lockhart, S. N., Ayakta, N., Baker, S. L., ... Rabinovici, G. D. (2016). Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 5), 1551–1567.
- Ossenkoppele, R., Smith, R., Ohlsson, T., Strandberg, O., Mattsson, N., Insel, P. S., ... Hansson, O. (2019). Associations between tau, A $\beta$ , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 92(6), e601–e612.
- Oudin, A., Segersson, D., Adolfsson, R., & Forsberg, B. (2018). Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PloS One*, 13(6), e0198283.
- Palmqvist, S., Mattsson, N., Hansson, O., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- $\beta$  accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 4), 1226–1236.
- Palmqvist, S., Schöll, M., Strandberg, O., Mattsson, N., Stomrud, E., Zetterberg, H., ... Hansson, O. (2017). Earliest accumulation of  $\beta$ -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nature Communications*, 8(1), 1214.
- Pasquini, L., Rahmani, F., Maleki-Balajoo, S., La Joie, R., Zarei, M., Sorg, C., ... Tahmasian, M. (2019). Medial temporal lobe disconnection and hyperexcitability across Alzheimer's disease stages. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 3(1), 103–112.
- Pasquini, L., Scherr, M., Tahmasian, M., Myers, N. E., Ortner, M., Kurz, A., ... Sorg, C. (2016). Increased Intrinsic Activity of Medial-Temporal Lobe Subregions is

- Associated with Decreased Cortical Thickness of Medial-Parietal Areas in Patients with Alzheimer's Disease Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 51(1), 313–326.
- Patterson, K. E., Graham, N., & Hodges, J. R. (1994). Reading in dementia of the Alzheimer type: A preserved ability? *Neuropsychology*, 8(3), 395–412.
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(12), 976–987.
- Patterson, M. B., Mack, J. L., Geldmacher, D. S., & Whitehouse, P. J. (1996). Executive functions and Alzheimer's disease: problems and prospects. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 3(1), 5–15.
- Pedersen, N. L., Gatz, M., Berg, S., & Johansson, B. (2004). How heritable is Alzheimer's disease late in life? Findings from Swedish twins. *Annals of Neurology*, 55(2), 180–185.
- Peelen, M. V., & Caramazza, A. (2012). Conceptual object representations in human anterior temporal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(45), 15728–15736.
- Pereira, J. B., Ossenkoppele, R., Palmqvist, S., Strandberg, T. O., Smith, R., Westman, E., & Hansson, O. (2019). Amyloid and tau accumulate across distinct spatial networks and are differentially associated with brain connectivity. *ELife*, 8. doi:10.7554/eLife.50830
- Pérès, K., Brayne, C., Matharan, F., Grasset, L., Helmer, C., Letenneur, L., ... Dartigues, J.-F. (2017). Trends in prevalence of dementia in french farmers from two epidemiological cohorts. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(2), 415–420.

- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308.
- Pettersson, K. M., Elfgrén, C., & Ingvar, M. (1997). A dynamic role of the medial temporal lobe during retrieval of declarative memory in man. *NeuroImage*, 6(1), 1–11.
- Pietrzak, R. H., Lim, Y. Y., Neumeister, A., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., ... Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Research Group. (2015). Amyloid- $\beta$ , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 72(3), 284–291.
- Piolino, P. (2008). A la recherche du self : théorie et pratique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *L'Encephale*, 34, S77–S88.
- Piolino, Pascale, Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De la Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 10), 2203–2219.
- PNAS Plus: Object and spatial mnemonic interference differentially engage lateral and medial entorhinal cortex in humans. (n.d.). Retrieved December 27, 2017, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4210036/>
- Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., ... Chételat, G. (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Mediterranean Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, Vol. 4, pp. 714–723. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011

- Poppenk, J., Walia, G., McIntosh, A. R., Joanisse, M. F., Klein, D., & Köhler, S. (2008). Why is the meaning of a sentence better remembered than its form? An fMRI study on the role of novelty-encoding processes. *Hippocampus*, *18*(9), 909–918.
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, *59*(3), 2142–2154.
- Quevenno, F. C., Preti, M. G., van Bergen, J. M. G., Hua, J., Wyss, M., Li, X., ... Unschuld, P. G. (2017). Memory performance-related dynamic brain connectivity indicates pathological burden and genetic risk for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Research & Therapy*, *9*. doi:10.1186/s13195-017-0249-7
- Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Dartigues, J. F., & Others. (2003). Prevalence of dementia and Alzheimer’s disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Revue Neurologique*, *159*(4), 405–411.
- Ranganath, C. (2010). A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus*, *20*(11), 1263–1290.
- Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*(10), 713–726.
- Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D’Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, *42*(1), 2–13.
- Raslau, F. D., Mark, I. T., Klein, A. P., Ulmer, J. L., Mathews, V., & Mark, L. P. (2015). Memory Part 2: The Role of the Medial Temporal Lobe. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *36*(5), 846–849.

- Reitz, C., Tang, M.-X., Luchsinger, J., & Mayeux, R. (2004). Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Neurology*, *61*(5), 705–714.
- Richter, F. R., Cooper, R. A., Bays, P. M., & Simons, J. S. (2016). Distinct neural mechanisms underlie the success, precision, and vividness of episodic memory. *eLife*, *5*. doi:10.7554/eLife.18260
- Ritchie, K., Carrière, I., de Mendonca, A., Portet, F., Dartigues, J. F., Rouaud, O., ... Ancelin, M. L. (2007). The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology*, *69*(6), 536–545.
- Roberts, G. W., Gentleman, S. M., Lynch, A., & Graham, D. I. (1991).  $\beta$ A4 amyloid protein deposition in brain after head trauma. *Lancet*, *338*(8780), 1422–1423.
- Roberts, R. O., Aakre, J. A., Kremers, W. K., Vassilaki, M., Knopman, D. S., Mielke, M. M., ... Petersen, R. C. (2018). Prevalence and outcomes of amyloid positivity among persons without dementia in a longitudinal, population-based setting. *JAMA Neurology*, *75*(8), 970.
- Robin, J., Buchsbaum, B. R., & Moscovitch, M. (2018). The primacy of spatial context in the neural representation of events. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *38*(11), 2755–2765.
- Robinson, J. L., Lee, E. B., Xie, S. X., Rennert, L., Suh, E., Bredenberg, C., ... Trojanowski, J. Q. (2018). Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain: A Journal of Neurology*, *141*(7), 2181–2193.
- Rodriguez, J. L., Karikari, T. K., Suárez-Calvet, M., Troakes, C., King, A., Emeršič, A., ... Ashton, N. J. (2020). Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical

- characterisation of cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 16(S5). doi:10.1002/alz.047539
- Rolls, E. T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 216–244.
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., ... Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718–1725.
- Rowe, Christopher C., Bourgeat, P., Ellis, K. A., Brown, B., Lim, Y. Y., Mulligan, R., ... Villemagne, V. L. (2013). Predicting Alzheimer disease with  $\beta$ -amyloid imaging: results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. *Annals of Neurology*, 74(6), 905–913.
- Rowe, Christopher C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., ... Villemagne, V. L. (2010). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1275–1283.
- Rugg, M. D., & Vilberg, K. L. (2013). Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 255–260.
- Rushworth, M. F. S., Noonan, M. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., & Behrens, T. E. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*, 70(6), 1054–1069.
- Ryan, D. A., Narrow, W. C., Federoff, H. J., & Bowers, W. J. (2010). An improved method for generating consistent soluble amyloid-beta oligomer preparations for in vitro neurotoxicity studies. *Journal of Neuroscience Methods*, 190(2), 171–179.

- Ryan, L., Lin, C.-Y., Ketcham, K., & Nadel, L. (2010). The role of medial temporal lobe in retrieving spatial and nonspatial relations from episodic and semantic memory. *Hippocampus*, *20*(1), 11–18.
- Sabia, S., Dugravot, A., Dartigues, J.-F., Abell, J., Elbaz, A., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2017). Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, j2709.
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews. Neurology*, *10*(11), 634–642.
- Sadaghiani, S., Poline, J.-B., Kleinschmidt, A., & D’Esposito, M. (2015). Ongoing dynamics in large-scale functional connectivity predict perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(27), 8463–8468.
- Saito, T., Murata, C., Saito, M., Takeda, T., & Kondo, K. (2018). Influence of social relationship domains and their combinations on incident dementia: a prospective cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *72*(1), 7–12.
- Sakoğlu, U., Pearlson, G. D., Kiehl, K. A., Wang, Y. M., Michael, A. M., & Calhoun, V. D. (2010). A method for evaluating dynamic functional network connectivity and task-modulation: application to schizophrenia. *Magma*, *23*(5–6), 351–366.
- Salami, A., Pudas, S., & Nyberg, L. (2014). Elevated hippocampal resting-state connectivity underlies deficient neurocognitive function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(49), 17654–17659.
- Salami, A., Wåhlin, A., Kaboodvand, N., Lundquist, A., & Nyberg, L. (2016). Longitudinal Evidence for Dissociation of Anterior and Posterior MTL Resting-State Connectivity in Aging: Links to Perfusion and Memory. *Cerebral Cortex*, *26*(10), 3953–3963.

- Salmon, D. P., Butters, N., & Chan, A. S. (1999). The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease. *Revue Canadienne de Psychologie Experimentale [Canadian Journal of Experimental Psychology]*, 53(1), 108–117.
- Salmon, David P. (2019). Neuropsychological assessment of dementia. In *The Cambridge Handbook of Clinical Assessment and Diagnosis* (pp. 416–430). Cambridge University Press.
- Samieri, C., Sonawane, A. R., Lefèvre-Arbogast, S., Helmer, C., Grodstein, F., & Glass, K. (2020). Using network science tools to identify novel diet patterns in prodromal dementia. *Neurology*, 94(19), e2014–e2025.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., ... Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859–1867.
- Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B. L., Witter, M. P., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2006). Conjunctive Representation of Position, Direction, and Velocity in Entorhinal Cortex. *Science*, 312(5774), 758–762.
- Satizabal, C., Beiser, A. S., & Seshadri, S. (2016). [Review of *Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study*]. *The New England journal of medicine*, 375(1), 93–94.
- Schilling, S., Tzourio, C., Soumaré, A., Kaffashian, S., Dartigues, J.-F., Ancelin, M.-L., ... Debette, S. (2017). Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C Study: A longitudinal, population-based prospective cohort study. *PLoS Medicine*, 14(3), e1002265.
- Schmidt-Hieber, C., & Häusser, M. (2013). Cellular mechanisms of spatial navigation in the medial entorhinal cortex. *Nature Neuroscience*, 16(3), 325–331.



- Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2010). Where vascular meets neurodegenerative disease. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 41(10 Suppl), S144-6.
- Schoonenboom, N. S. M., Reesink, F. E., Verwey, N. A., Kester, M. I., Teunissen, C. E., van de Ven, P. M., ... van der Flier, W. M. (2012). Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*, 78(1), 47–54.
- Schrijvers, E. M. C., Verhaaren, B. F. J., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Ikram, M. A., & Breteler, M. M. B. (2012). Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*, 78(19), 1456–1463.
- Schroeder, M. P., Weiss, C., Procissi, D., Disterhoft, J. F., & Wang, L. (2016). Intrinsic connectivity of neural networks in the awake rabbit. *NeuroImage*, 129, 260–267.
- Schultz, H., Sommer, T., & Peters, J. (2012). Direct Evidence for Domain-Sensitive Functional Subregions in Human Entorhinal Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(14), 4716–4723.
- Schumacher, J., Peraza, L. R., Firbank, M., Thomas, A. J., Kaiser, M., Gallagher, P., ... Taylor, J.-P. (2019a). Dynamic functional connectivity changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101812.
- Schumacher, J., Peraza, L. R., Firbank, M., Thomas, A. J., Kaiser, M., Gallagher, P., ... Taylor, J.-P. (2019b). Dysfunctional brain dynamics and their origin in Lewy body dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(6), 1767–1782.
- Schwarz, A. J., Yu, P., Miller, B. B., Shcherbinin, S., Dickson, J., Navitsky, M., ... Mintun, M. S. (2016). Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 5), 1539–1550.

- Scouten, A., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2006). Spatial resolution, signal-to-noise ratio, and smoothing in multi-subject functional MRI studies. *NeuroImage*, *30*(3), 787–793.
- Sebastian, M. V., Menor, J., & Elosua, M. R. (2006). Attentional dysfunction of the central executive in ad: Evidence from dual task and perseveration errors. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *42*(7), 1015–1020.
- Semple, R. J. (2010). Does mindfulness meditation enhance attention? A randomized controlled trial. *Mindfulness*, *1*(2), 121–130.
- Sendi, M. S. E., Zendeihrouh, E., Fu, Z., Liu, J., Du, Y., Mormino, E., ... Miller, R. L. (2021). Disrupted dynamic functional network connectivity among cognitive control networks in the progression of Alzheimer's disease. doi:10.1101/2020.12.31.424877
- Seppälä, T. T., Nerg, O., Koivisto, A. M., Rummukainen, J., Puli, L., Zetterberg, H., ... Herukka, S. K. (2012). CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology*, *78*(20), 1568–1575.
- Serra, L., Fadda, L., Perri, R., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2010). The closing-in phenomenon in the drawing performance of Alzheimer's disease patients: a compensation account. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *46*(8), 1031–1036.
- Serra, L., Fadda, L., Perri, R., Spanò, B., Marra, C., Castelli, D., ... Bozzali, M. (2014). Constructional apraxia as a distinctive cognitive and structural brain feature of pre-senile Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *38*(2), 391–402.
- Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L., & Shulman, G. L. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(12), 4407–4420.

- Shao, R., Keuper, K., Geng, X., & Lee, T. M. C. (2016). Pons to Posterior Cingulate Functional Projections Predict Affective Processing Changes in the Elderly Following Eight Weeks of Meditation Training. *EBioMedicine*, *10*, 236–248.
- Shehzad, Z., Kelly, A. M. C., Reiss, P. T., Gee, D. G., Gotimer, K., Uddin, L. Q., ... Milham, M. P. (2009). The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *19*(10), 2209–2229.
- Sheline, Y. I., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Morris, J. C., Head, D., Wang, S., & Mintun, M. A. (2010). Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biological Psychiatry*, *67*(6), 584–587.
- Sheng, C., Xia, M., Yu, H., Huang, Y., Lu, Y., Liu, F., ... Han, Y. (2017). Abnormal global functional network connectivity and its relationship to medial temporal atrophy in patients with amnesic mild cognitive impairment. *PloS One*, *12*(6), e0179823.
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, *19*(11), 1055–1064.
- Shimojo, M., Takuwa, H., Takado, Y., Tokunaga, M., Tsukamoto, S., Minatohara, K., ... Higuchi, M. (2020). Selective Disruption of Inhibitory Synapses Leading to Neuronal Hyperexcitability at an Early Stage of Tau Pathogenesis in a Mouse Model. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *40*(17), 3491–3501.
- Shine, J. M., Bissett, P. G., Bell, P. T., Koyejo, O., Balsters, J. H., Gorgolewski, K. J., ... Poldrack, R. A. (2016). The Dynamics of Functional Brain Networks: Integrated Network States during Cognitive Task Performance. *Neuron*, *92*(2), 544–554.
- Shine, J. M., Koyejo, O., & Poldrack, R. A. (2016). Temporal metastates are associated with differential patterns of time-resolved connectivity, network topology, and attention.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(35), 9888–9891.
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cerebral Cortex*, 22(1), 158–165.
- Shorvon, S. (2000). The Human Hippocampus. Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI. By HENRI M. DUVERNOY. (Pp. viii+213; 255 figures; €95.50/\$159 hardback; ISBN 3 540 63205 0.) Berlin: Springer. 1998. *Journal of Anatomy*, 197(3), 513–518.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(5), 648–663.
- Sindi, S., Hagman, G., Håkansson, K., Kulmala, J., Nilsen, C., Kåreholt, I., ... Kivipelto, M. (2016). Midlife work-related stress increases dementia risk in later life: The CAIDE 30-year study. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, gbw043.
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 74(7), 712.
- Sinha, N., Berg, C. N., Yassa, M. A., & Gluck, M. A. (2021). Increased dynamic flexibility in the medial temporal lobe network following an exercise intervention mediates generalization of prior learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 177(107340), 107340.

- Sintini, I., Martin, P. R., Graff-Radford, J., Senjem, M. L., Schwarz, C. G., Machulda, M. M., ... Whitwell, J. L. (2019). Longitudinal tau-PET uptake and atrophy in atypical Alzheimer's disease. *NeuroImage. Clinical*, 23(101823), 101823.
- Sintini, I., Schwarz, C. G., Martin, P. R., Graff-Radford, J., Machulda, M. M., Senjem, M. L., ... Whitwell, J. L. (2019). Regional multimodal relationships between tau, hypometabolism, atrophy, and fractional anisotropy in atypical Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 40(5), 1618–1631.
- Skillbäck, T., Farahmand, B. Y., Rosén, C., Mattsson, N., Nägga, K., Kilander, L., ... Zetterberg, H. (2015). Cerebrospinal fluid tau and amyloid- $\beta$ 1-42 in patients with dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 9), 2716–2731.
- Soldan, A., Pettigrew, C., Zhu, Y., Wang, M.-C., Moghekar, A., Gottesman, R. F., ... BIOCARD Research Team. (2020). White matter hyperintensities and CSF Alzheimer disease biomarkers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 94(9), e950–e960.
- Solomon, E. A., Stein, J. M., Das, S., Gorniak, R., Sperling, M. R., Worrell, G., ... Kahana, M. J. (2019). Dynamic theta networks in the human medial temporal lobe support episodic memory. *Current Biology: CB*, 29(7), 1100-1111.e4.
- Sommer, T., Rose, M., Weiller, C., & Büchel, C. (2005). Contributions of occipital, parietal and parahippocampal cortex to encoding of object-location associations. *Neuropsychologia*, 43(5), 732–743.
- Sommerlad, A., Sabia, S., Singh-Manoux, A., Lewis, G., & Livingston, G. (2019). Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Medicine*, 16(8), e1002862.
- Song, Z., Insel, P. S., Buckley, S., Yohannes, S., Mezher, A., Simonson, A., ... Weiner, M. W. (2015). Brain Amyloid- $\beta$  Burden Is Associated with Disruption of Intrinsic Functional Connectivity within the Medial Temporal Lobe in Cognitively Normal

- Elderly. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(7), 3240–3247.
- Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Läer, L., ... Wohlschläger, A. M. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), 18760–18765.
- Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47(8–9), 1765–1779.
- Sperling, R. (2011). Potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32 Suppl 1, S37-43.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292.
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Chamberlain, J. P., Gilmore, A. W., & Schacter, D. L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*, 53(1), 303–317.
- Staffaroni, A. M., Brown, J. A., Casaletto, K. B., Elahi, F. M., Deng, J., Neuhaus, J., ... Kramer, J. H. (2018). The longitudinal trajectory of default mode network connectivity in healthy older adults varies as a function of age and is associated with changes in episodic memory and processing speed. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 38(11), 2809–2817.

- Staresina, B. P., & Davachi, L. (2008). Selective and shared contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to episodic item and associative encoding. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(8), 1478–1489.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *8*(3), 448–460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(3 Suppl 2), S69-74.
- Strange, B. A., Witter, M. P., Lein, E. S., & Moser, E. I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature Reviews. Neuroscience*, *15*(10), 655–669.
- Svensson, T., Sawada, N., Mimura, M., Nozaki, S., Shikimoto, R., & Tsugane, S. (2019). The association between midlife serum high-density lipoprotein and mild cognitive impairment and dementia after 19 years of follow-up. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 26.
- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., & Cummings, J. L. (2004). Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *61*(4), 556–560.
- Swarbrick, S., Wragg, N., Ghosh, S., & Stolzing, A. (2019). Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer’s disease. *Molecular Neurobiology*, *56*(9), 6156–6167.
- Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D., & Chialvo, D. R. (2012). Criticality in large-scale brain fMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis. *Frontiers in Physiology*, *3*, 15.
- Tang, Y.-Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (4/2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews. Neuroscience*, *16*(4), 213–225.

- Tang-Wai, D. F., Graff-Radford, N. R., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Crook, R., ... Petersen, R. C. (2004). Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, *63*(7), 1168–1174.
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., & Pirttilä, T. (2009). Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of Neurology*, *66*(3), 382–389.
- Taren, A. A., Gianaros, P. J., Greco, C. M., Lindsay, E. K., Fairgrieve, A., Brown, K. W., ... Creswell, J. D. (2015). Mindfulness meditation training alters stress-related amygdala resting state functional connectivity: a randomized controlled trial. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(12), 1758–1768.
- Taylor, V. A., Daneault, V., Grant, J., Scavone, G., Breton, E., Roffe-Vidal, S., ... Beaugard, M. (2013-1). Impact of meditation training on the default mode network during a restful state. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(1), 4–14.
- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., ... Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *30*(4), 572–580.
- Thal, Dietmar R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002a). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791–1800.
- Thal, Dietmar R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002b). Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791–1800.



- Thal, Dietmar Rudolf, Griffin, W. S. T., de Vos, R. A. I., & Ghebremedhin, E. (2008). Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *115*(6), 599–609.
- Thijssen, E. H., La Joie, R., Wolf, A., Strom, A., Wang, P., Iaccarino, L., ... Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration (ARTFL) investigators. (2020). Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nature Medicine*, *26*(3), 387–397.
- Thomas, D. X., Bajaj, S., McRae-McKee, K., Hadjichrysanthou, C., Anderson, R. M., & Collinge, J. (2020). Association of TDP-43 proteinopathy, cerebral amyloid angiopathy, and Lewy bodies with cognitive impairment in individuals with or without Alzheimer's disease neuropathology. *Scientific Reports*, *10*(1), 14579.
- Thomas-Anterion, C., & Laurent, B. (2006). Les marqueurs neuropsychologiques du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Revue neurologique*, *162*(10), 913–920.
- Tian, L., Li, Q., Wang, C., & Yu, J. (2018). Changes in dynamic functional connections with aging. *NeuroImage*, *172*, 31–39.
- Tolppanen, A.-M., Ngandu, T., Kåreholt, I., Laatikainen, T., Rusanen, M., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2014). Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *38*(1), 201–209.
- Tolppanen, A.-M., Taipale, H., & Hartikainen, S. (2017). Head or brain injuries and Alzheimer's disease: A nested case-control register study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *13*(12), 1371–1379.

- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1413), 1505–1515.
- Uchikado, H., Lin, W.-L., DeLucia, M. W., & Dickson, D. W. (2006). Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 65(7), 685–697.
- Uddin, L. Q., Kelly, A. M., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2009). Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Human Brain Mapping*, 30(2), 625–637.
- van der Flier, W. M., van Straaten, E. C. W., Barkhof, F., Ferro, J. M., Pantoni, L., Basile, A. M., ... LADIS study group. (2005). Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(11), 1497–1500.
- van Gelder, B. M., Buijsse, B., Tijhuis, M., Kalmijn, S., Giampaoli, S., Nissinen, A., & Kromhout, D. (2007). Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(2), 226–232.
- van Halteren-van Tilborg, I. A. D. A., Scherder, E. J. A., & Hulstijn, W. (2007). Motor-skill learning in Alzheimer's disease: a review with an eye to the clinical practice. *Neuropsychology Review*, 17(3), 203–212.
- van Steenoven, I., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Teunissen, C. E., & Lemstra, A. W. (2019). Amyloid- $\beta$  peptides in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 83.

- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(4), 229–239.
- Varma, A. R., Snowden, J. S., Lloyd, J. J., Talbot, P. R., Mann, D. M., & Neary, D. (1999). Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 66(2), 184–188.
- Verghese, J., Lipton, R. B., Hall, C. B., Kuslansky, G., & Katz, M. J. (2003). Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*, 61(12), 1667–1672.
- Villain, N., Chételat, G., Grassiot, B., Bourgeat, P., Jones, G., Ellis, K. A., ... AIBL Research Group. (2012). Regional dynamics of amyloid- $\beta$  deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 7), 2126–2139.
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., ... Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. (2013). Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurology*, 12(4), 357–367.
- Villemagne, V. L., Fodero-Tavoletti, M. T., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2015). Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurology*, 14(1), 114–124.
- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., Van Essen, D. C., ... Raichle, M. E. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 447(7140), 83–86.

- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1083–1094.
- Viviano, R. P., Raz, N., Yuan, P., & Damoiseaux, J. S. (2017). Associations between dynamic functional connectivity and age, metabolic risk, and cognitive performance. *Neurobiology of Aging*, 59, 135–143.
- Vogel, J. W., La Joie, R., Grothe, M. J., Diaz-Papkovich, A., Doyle, A., Vachon-Presseau, E., ... Evans, A. C. (2020). A molecular gradient along the longitudinal axis of the human hippocampus informs large-scale behavioral systems. *Nature Communications*, 11(1), 960.
- Vogel, J. W., Young, A. L., Oxtoby, N. P., Smith, R., Ossenkoppele, R., Strandberg, O. T., ... Hansson, O. (2021). Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*. doi:10.1038/s41591-021-01309-6
- Walker, K. A., Sharrett, A. R., Wu, A., Schneider, A. L. C., Albert, M., Lutsey, P. L., ... Gottesman, R. F. (2019). Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 322(6), 535–545.
- Wallon, D., Rousseau, S., Rovelet-Lecrux, A., Quillard-Muraine, M., Guyant-Maréchal, L., Martinaud, O., ... collaborators of GMAJ project. (2012). The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 30(4), 847–856.
- Wang, C., & Holtzman, D. M. (2020). Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(1), 104–120.

- Wang, L., Laviolette, P., O'Keefe, K., Putcha, D., Bakkour, A., Van Dijk, K. R. A., ... Sperling, R. A. (2010). Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *NeuroImage*, *51*(2), 910–917.
- Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., ... Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *NeuroImage*, *31*(2), 496–504.
- Watabe, T., & Hatazawa, J. (2019). Evaluation of functional connectivity in the brain using positron emission tomography: A mini-review. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 775.
- Weingartner, H. J., Kawas, C., Rawlings, R., & Shapiro, M. (1993). Changes in semantic memory in early stage Alzheimer's disease patients. *The Gerontologist*, *33*(5), 637–643.
- Weller, R. O. (2001). [Review of *How well does the CSF inform upon pathology in the brain in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer's diseases?*]. *The Journal of pathology*, *194*(1), 1–3. Wiley.
- Wells, R. E., Yeh, G. Y., Kerr, C., Wolkin, J., Davis, R. B., Tan, Y., ... Kong, J. (2013). Meditation's impact on default mode network & hippocampus in mild cognitive impairment: a pilot study. *Neuroscience Letters*, *556*, 15–19.
- West, M. J., Coleman, P. D., Flood, D. G., & Troncoso, J. C. (1994). Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet*, *344*(8925), 769–772.
- Whitwell, J. L., Dickson, D. W., Murray, M. E., Weigand, S. D., Tosakulwong, N., Senjem, M. L., ... Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurology*, *11*(10), 868–877.

- Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, *69*(20), 1911–1920.
- Wilson, Robert S., Barnes, L. L., Krueger, K. R., Hoganson, G., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2005). Early and late life cognitive activity and cognitive systems in old age. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *11*(4), 400–407.
- Wilson, Robert S., Boyle, P. A., Yu, L., Barnes, L. L., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2013). Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. *Neurology*, *81*(4), 314–321.
- Wilson, Robert S., Mendes De Leon, C. F., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *287*(6), 742–748.
- Witter, M. P., Wouterlood, F. G., Naber, P. A., & Van Haeften, T. (2000). Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *911*(1), 1–24.
- Wolk, D. A., Das, S. R., Mueller, S. G., Weiner, M. W., & Yushkevich, P. A. (2017). Medial temporal lobe subregional morphometry using high resolution MRI in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *49*, 204–213.
- Wolk, D. A., Price, J. C., Saxton, J. A., Snitz, B. E., James, J. A., Lopez, O. L., ... De-Kosky, S. T. (2009). Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Annals of Neurology*, *65*(5), 557–568.
- Wolz, R., Heckemann, R. A., Aljabar, P., Hajnal, J. V., Hammers, A., Lötjönen, J., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Measurement of hippocampal

- atrophy using 4D graph-cut segmentation: application to ADNI. *NeuroImage*, 52(1), 109–118.
- Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring “the knowledge” of London’s layout drives structural brain changes. *Current Biology: CB*, 21(24), 2109–2114.
- Wu, Y.-T., Fratiglioni, L., Matthews, F. E., Lobo, A., Breteler, M. M. B., Skoog, I., & Brayne, C. (2016). Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurology*, 15(1), 116–124.
- Xiang, J. Z., & Brown, M. W. (1998). Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in regions of the anterior temporal lobe. *Neuropharmacology*, 37(4–5), 657–676.
- Xu, H., Yang, R., Qi, X., Dintica, C., Song, R., Bennett, D. A., & Xu, W. (2019). Association of Lifespan Cognitive Reserve Indicator With Dementia Risk in the Presence of Brain Pathologies. *JAMA Neurology*, 76(10), 1184–1191.
- Xu, W., Wang, H., Wan, Y., Tan, C., Li, J., Tan, L., & Yu, J.-T. (2017). Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*, 32(1), 31–42.
- Xue, M., Xu, W., Ou, Y.-N., Cao, X.-P., Tan, M.-S., Tan, L., & Yu, J.-T. (2019). Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Research Reviews*, 55(100944), 100944.
- Yamamoto, N., Matsubara, E., Maeda, S., Minagawa, H., Takashima, A., Maruyama, W., ... Yanagisawa, K. (2007). A ganglioside-induced toxic soluble Abeta assembly. Its enhanced formation from Abeta bearing the Arctic mutation. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(4), 2646–2655.

- Yang, Z., Craddock, R. C., Margulies, D. S., Yan, C.-G., & Milham, M. P. (2014). Common intrinsic connectivity states among posteromedial cortex subdivisions: Insights from analysis of temporal dynamics. *NeuroImage*, *93 Pt 1*, 124–137.
- Yao, Z., Shi, J., Zhang, Z., Zheng, W., Hu, T., Li, Y., ... Hu, B. (2019). Altered dynamic functional connectivity in weakly-connected state in major depressive disorder. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *130*(11), 2096–2104.
- Yonelinas, A. P., Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., Kroll, N. E. A., & Baynes, K. (2001). Hippocampal, parahippocampal and occipital-temporal contributions to associative and item recognition memory: an fMRI study. *Neuroreport*, *12*(2), 359.
- Yuan, Y., Gu, Z.-X., & Wei, W.-S. (2009). Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *30*(2), 404–410.
- Zetterberg, H. (2017). Review: Tau in biofluids - relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *43*(3), 194–199.
- Zhang, L., Zuo, X.-N., Ng, K. K., Chong, J. S. X., Shim, H. Y., Ong, M. Q. W., ... Zhou, J. H. (2020). Distinct BOLD variability changes in the default mode and salience networks in Alzheimer's disease spectrum and associations with cognitive decline. *Scientific Reports*, *10*(1), 6457.
- Zhang, S., Han, D., Tan, X., Feng, J., Guo, Y., & Ding, Y. (2012). Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *International Journal of Clinical Practice*, *66*(2), 185–198.



- Zhang, T., Li, H., Zhang, J., Li, X., Qi, D., Wang, N., & Zhang, Z. (2016). Impacts of High Serum Total Cholesterol Level on Brain Functional Connectivity in Non-Demented Elderly. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *50*(2), 455–463.
- Zhang, X.-X., Tian, Y., Wang, Z.-T., Ma, Y.-H., Tan, L., & Yu, J.-T. (2021). The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, pp. 1–9. doi:10.14283/jpad.2021.15
- Zhang, Z., Luh, W.-M., Duan, W., Zhou, G. D., Weinschenk, G., Anderson, A. K., & Dai, W. (2021). Longitudinal effects of meditation on brain resting-state functional connectivity. *Scientific Reports*, *11*(1), 11361.
- Zhou, Y., Dougherty, J. H., Hubner, K. F., Bai, B., Cannon, R. L., & Hutson, R. K. (2008). Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *4*(4), 265–270.
- Zhuo, J., Fan, L., Liu, Y., Zhang, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2016). Connectivity Profiles Reveal a Transition Subarea in the Parahippocampal Region That Integrates the Anterior Temporal–Posterior Medial Systems. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *36*(9), 2782–2795.
- Zimmer, E. R., Parent, M. J., Souza, D. G., Leuzy, A., Lecrux, C., Kim, H.-I., ... Rosa-Neto, P. (2017). [18F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nature Neuroscience*, *20*(3), 393–395.
- Zuo, X.-N., Kelly, C., Adelstein, J. S., Klein, D. F., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2010). Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *NeuroImage*, *49*(3), 2163–2177.

## 6. ANNEXES

## 6.1. CURRRICULUM VITAE

**Sophie DAUTRICOURT**

Née le 30/03/1988

[dautricourt@cyceron.fr](mailto:dautricourt@cyceron.fr) ; [sophie.dautricourt@gmail.com](mailto:sophie.dautricourt@gmail.com)

**FORMATION UNIVERSITAIRE**

---

- 2018 Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Université de Caen Normandie, soutenu le 25 septembre 2018.
- 2018 Diplôme inter-universitaire « Diagnostic et Prise en Charge de la Maladie d'Alzheimer et des Maladies Apparentées », Université de Lille.
- 2018 Diplôme inter-universitaire « Mouvements anormaux », Université Paris V.
- 2017 Diplôme d'Etudes Spécialisées de Neurologie, soutenu le 23 Juin 2017.
- 2016 Master 2 recherche Neurosciences et Sciences des Comportements, Université de Caen Normandie, soutenu le 21 juin 2016.
- 2015 Diplôme inter-universitaire « Morphologie et Imagerie du Système Nerveux Central », Université Pierre et Marie Curie, Paris VI
- 2007-2013 Externat de médecine, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

**INTERNAT DE NEUROLOGIE**

---

- 2018 Neurologie de la mémoire et du langage, Pr Sarazin, Hôpital Sainte Anne, Paris (6 mois).
- 2017 Explorations fonctionnelles neurologiques, Pr Normand, CHU de Caen (6 mois).
- 2017 Neurologie générale, Pr Defer, CHU de Caen (6 mois).
- 2016 Unité neuro-vasculaire, Pr Touzé, CHU de Caen (6 mois).
- 2015 Urgences neurologiques, Pr Defer, CHU de Caen (6 mois).
- 2015 Médecine interne, Pr Bienvenu, CHU de Caen (6 mois).
- 2014 Psychiatrie, Pr Delamillieure, Centre Esquirol, CHU de Caen (6 mois).
- 2013 Neurologie générale et neuro-vasculaire, Pr Daluzeau, CH Robert Bisson, Lisieux (6 mois).

**STAGES DE RECHERCHE**

---

- 2016 Laboratoire « The Computational, Cognitive and Clinical Neuroimaging Laboratory », Pr David J.Sharp, Imperial College London, Angleterre (9 mois).
- 2013 Laboratoire « Institute of Cognitive and Clinical Neurosciences », Pr. Dr. Herta Flor, Central Institute of Mental Health, Mannheim, Allemagne (2 mois).

## PRIX ET BOURSES

---

- 2018 Bourse de thèse ministérielle, financement Région Normandie
- 2017 Prix des meilleures communications affichées, Journée des Jeunes neurologues et de la Recherche clinique, Paris.
- 2015 Bourse Année Recherche, ARS Normandie (Master 2 recherche).
- 2015 Bourse de la Fondation pour la recherche médicale (Master 2 recherche).

## PUBLICATIONS

---

Sophie Dautricourt, Robin de Flores, Brigitte Landeau, Géraldine Poisnel, Matthieu Vanhoutte, Nicolas Delcroix, Francis Eustache, Denis Vivien, Vincent de la Sayette, Gaël Chételat. Longitudinal changes in hippocampal network connectivity in Alzheimer's disease. Accepté dans *Annals of Neurology*, 2021.

Sophie Dautricourt, Brigitte Landeau, Vince D. Calhoun, Julie Gonneaud, Valentin Ourry, Edelweiss Touron, Elizabeth Kuhn, Harriet Demintz-King, Natalie L. Marchant, Antoine Lutz, Vincent de la Sayette, Gaël Chételat, for the Medit-Ageing Research Group. Dynamic functional connectivity patterns associated with Alzheimer's disease risk. En révision dans *Alzheimer's & Dementia*.

Sophie Dautricourt, Julie Gonneaud, Brigitte Landeau, Vince D. Calhoun, Robin de Flores, Geraldine Poisnel, Salma Bougacha, Elizabeth Kuhn, Edelweiss Touron, Léa Chauveau, Francesca Felisatti, Cassandre Palix, Denis Vivien, Vincent de la Sayette, Antoine Lutz\*, Gaël Chételat\*, for the Medit-Ageing Research Group. Dynamic functional connectivity patterns associated with meditation. En préparation.

Sophie Dautricourt, Vincent Marzloff, Sonia Dollfus. Meningiomatosis revealed by a major depressive syndrome. *BMJ Case Reports*, 2015.

Matthieu Vanhoutte, Brigitte Landeau, Siya Sherif, Vincent de La Sayette, Sophie Dautricourt, Ahmed Abbas, Alain Manrique, Anne Chocat, Gaël Chételat and the Medit-Ageing research group. Optimization of early-phases 18F-AV45-PET as a proxy of 18F-FDG-PET in Ageing and Alzheimer's clinical syndrome. *Neuroimage: Clinical*, 2021.

Antoine Garnier-Crussard, Salma Bougacha, Miranka Wirth, Sophie Dautricourt, Siya Sherif, Brigitte Landeau, Julie Gonneaud, Robin De Flores, Vincent de la Sayette, Denis Vivien, Pierre Krolak-Salmon, Gaël Chételat. White matter hyperintensity topography in Alzheimer's disease and links to cognition. *Alzheimer's & Dementia*, 2021.

Andrea Brioschi Guevara, Melanie Bieler, PhD, Daniele Altomare, Marcelo Berthier, Chantal Csajka, Sophie Dautricourt, Jean-François Démonet, Alessandra Dodich, Giovanni B Frisoni, Carlo Miniussi, José Luis Molinuevo, Federica Ribaldi, Philip Scheltens, Gael Chételat. Protocols for cognitive enhancement. A user manual for Brain Health Services. *Alzheimer's Research and Therapy*, 2021.

Valentin Ourry, Julie Gonneaud, Brigitte Landeau, Inès Moulinet, Edelweiss Touron, Sophie Dautricourt, Gwendoline Le Du, Florence Mézenge, Claire André, Alexandre Bejanin, Siya Sherif, Natalie L. Marchant, Léo Paly, Géraldine Poisnel, PhD, Denis Vivien, Anne Chocat, Anne Quillard, Eglantine Ferrand Devouge, Vincent de la Sayette, MD; Géraldine Rauchs, Eider M. Arenaza-Urquijo,

Gaël Chételat, and the Medit-Ageing Research Group. Association of quality of life with structural, functional and molecular brain imaging in community dwelling older adult. *Neuroimage*, 2021

Sietske A M Sikkes , Yi Tang , Roos J Jutten , Linda M P Wesselman , Lyn S Turkstra, Henry Brodaty, Linda Clare , Erin Cassidy-Eagle, Kay L Cox, Gaël Chételat, [Sophie Dautricourt](#), Klodian Dhana, Hiroko Dodge, Rose-Marie Dröes, Benjamin M Hampstead, Thomas Holland, Amit Lampit, Kate Laver, Antoine Lutz, Nicola T Lautenschlager, Susan M McCurry, Franka J M Meiland, Martha Clare Morris, Kimberly D Mueller, Ruth Peters, Gemma Ridel, Aimee Spector , Jenny T van der Steen, Jeanette Tamplin, Zara Thompson, Alex Bahar-Fuchs. Toward a theory-based specification of non-pharmacological treatments in aging and dementia: Focused reviews and methodological recommendations. *Alzheimer's & Dementia*, 2020.

Inès Moulinet, Edelweiss Touron, Florence Mézenge, [Sophie Dautricourt](#), Vincent De la Sayette, Denis Vivien, Nathalie Marchant, Géraldine Poinsel, Gaël Chételat. Link between depressive symptoms and brain integrity across the Alzheimer's continuum. En révision dans *Alzheimer's & Dementia*.

Caitlin Ware, [Sophie Dautricourt](#), Julie Gonneaud, Gaël Chételat. Does Learning a Second Language Promote Neuroplasticity in Older Adults? A Systematic Review of Cognitive and Neuroimaging Studies. Soumis à *Frontier in aging neurosciences*.

Harriet Demnitz-King, MSc; Julie Gonneaud, PhD; Olga M. Klimecki, PhD; Anne Chocat, MD; Fabienne Collette, PhD; [Sophie Dautricourt](#), MD; Frank Jessen, MD; Pierre Krolak-Salmon, MD; Antoine Lutz, PhD; Rachel Morse; José Luis Molinuevo. Self-reflection is associated with markers of Alzheimer's Disease in cognitively intact older adults. Soumis à *Alzheimer's&Dementia*.

## COMMUNICATIONS

---

[Sophie Dautricourt](#), Brigitte Landeau, Vince D. Calhoun, Julie Gonneaud, Valentin Ourry, Edelweiss Touron, Elizabeth Kuhn, Harriet Demintz-King, Natalie L. Marchant, Antoine Lutz, Vincent de la Sayette, Gaël Chételat, for the Medit-Ageing Research Group. Dynamic functional connectivity patterns associated with Alzheimer's disease risk and protective factors. *Alzheimer's Association International Conference*, 2021 (poster).

Emma-Jane Mallas, Nikos Gorgoraptis, [Sophie Dautricourt](#), Yoni Pertov, Gregory Scott, David J Sharp. Pathological slow-wave activity in post-traumatic amnesia underpins impaired binding of information in working memory. *Cognitive Neuroscience Society*, 2021 (poster).

[Sophie Dautricourt](#), Robin de Flores, Brigitte Landeau, Géraldine Poinsel, Matthieu Vanhoutte, Nicolas Delcroix, Francis Eustache, Denis Vivien, Vincent de la Sayette, Gaël Chételat. Changes in anterior temporal and posterior medial hippocampal network connectivity in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Association International Conference*, 2020 (poster).

[Sophie Dautricourt](#), Antoine Lutz, Gaël, Chételat. Meditation Interventions in older adults at risk of or with dementia: Overview of Existing Evidence. Alzheimer's Association International Conference, 2020 (communication orale).

[Sophie Dautricourt](#), Ines Violante, Emma-Jane Mallas, Richard E. Daws, Ewan Ross, Amy Jolly, Romy Lorenz, David Sharp, Nikos Gorgoraptis. Diminution de la vitesse de traitement de l'information et désynchronisation thêta liée à l'événement chez les patients traumatisés crâniens. *Journée des Jeunes neurologues et de la Recherche clinique*, 2017 (poster).

Sophie Dautricourt, Ines Violante, Emma-Jane Mallas, Richard E. Daws, Ewan Ross, Amy Jolly, Romy Lorenz, David Sharp, Nikos Gorgoraptis. Reduced information processing speed and event-related EEG synchronization in traumatic brain injury. *Neurology*, 88(16 Supplement), P6-149. *American Academy of Neurology*, 2017 (poster).

Sophie Dautricourt, Pierre Branger, Gilles Defer. Dementia in multiple sclerosis. Five case reports and review of the literature. *Journées de Neurologie de Langue Française*, 2016 (poster).

Sebastien Gesta, Sophie Dautricourt, Julien Arzur, Philippe Grieu P, Naceur Hablani, Frédérique Bouvier, Nathalie Daluzeau. Fibroélastome papillaire : Une cause rare mais curable d'accident vasculaire cérébral ischémique du sujet jeune. *Journées de Neurologie de Langue Française*, 2013 (poster).

**Titre : Connectivité fonctionnelle et maladie d'Alzheimer : altération, lien avec les facteurs de risque et effets de la méditation.**

**Résumé :** La maladie d'Alzheimer est associée à des modifications de la connectivité fonctionnelle cérébrale. Cependant, la nature de ces modifications et les réseaux spécifiques altérés, les liens entre ces modifications et les facteurs de risque de la maladie, et enfin l'impact potentiel de la méditation sur ces modifications restent mal compris. Les objectifs de cette thèse sont de caractériser ces atteintes au moyen de plusieurs approches utilisant à la fois la connectivité fonctionnelle « statique » mais également la connectivité fonctionnelle « dynamique ». Nous avons tout d'abord caractérisé l'atteinte de la connectivité fonctionnelle des réseaux du lobe temporal interne (antéro-temporal et postéro-médial) de manière transversale et longitudinale chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Ensuite, nous avons analysé les configurations de connectivité cérébrale dynamique des réseaux du mode par défaut, de la salience et du contrôle exécutif associées aux principaux facteurs de risque et protecteurs de la maladie d'Alzheimer. Enfin, nous avons évalué l'impact de la méditation sur ces configurations de connectivité fonctionnelle dynamique avec une approche transversale et longitudinale. Nos résultats montrent des augmentations et des diminutions de la connectivité fonctionnelle des réseaux antéro-temporal et postéro-médial au cours de la maladie d'Alzheimer, en lien avec les déficits cognitifs. De plus, nous avons identifié certaines configurations de connectivité fonctionnelle dynamique associées à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, tandis que d'autres sont associées à une diminution du risque de cette maladie. Enfin, la méditation a un effet à court et à long terme sur les configurations de connectivité fonctionnelle dynamique. Au total, ces travaux mettent en évidence le rôle des atteintes des réseaux antéro-temporal et postéro-médial dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. De plus, des modifications de la connectivité fonctionnelle dynamique pourraient sous-tendre l'effet des facteurs impliqués dans la réserve cognitive. Enfin, nos résultats suggèrent que la méditation augmente le temps passé dans une configuration « protectrice » et diminue le temps passé dans une configuration « à risque ».

**Mots-clés :** Maladie d'Alzheimer, Connectivité fonctionnelle, Réseaux cérébraux, Lobe temporal interne, Hippocampe, Réseau antéro-temporal, Réseau postéro-médial, Connectivité fonctionnelle dynamique, Facteurs de risque, Facteurs protecteurs, Méditation, Pleine conscience

**Title: Functional connectivity and Alzheimer's disease: alteration, link with risk factors and effects of meditation.**

**Abstract:** Alzheimer's disease is associated with brain functional connectivity changes. However, the nature of these changes and the specific altered networks, the links between these changes and Alzheimer's disease risk factors, and the potential impact of meditation on these changes remain poorly understood. The objectives of this thesis are to characterize these impairments using both "static" and "dynamic" functional connectivity. We first characterized the functional connectivity alterations of medial temporal lobe networks (anterior-temporal and posterior-medial), transversely and longitudinally, in patients with Alzheimer's disease. Next, we analyzed the dynamic functional network connectivity patterns of the default mode, salience, and executive control networks associated with the main risk and protective factors of Alzheimer's disease. Finally, we investigated the impact of meditation on these dynamic functional network connectivity configurations with a transversal and longitudinal approach. Our results showed increases and decreases in the functional connectivity of anterior-temporal and posterior-medial networks in Alzheimer's disease over time, related to cognitive deficits. In addition, we identified dynamic functional connectivity patterns associated with increased risk of Alzheimer's disease, while other patterns are associated with reduced risk. Finally, meditation has short- and long-term effects on dynamic functional network connectivity configurations. In conclusion, this work highlights the role of anterior-temporal and posterior-medial network alterations in Alzheimer's disease physiopathology. In addition, dynamic functional network connectivity changes may underlie the effect of the factors involved in cognitive reserve. Finally, our results suggest that meditation increases the time spent in a "protective" configuration and decreases the time spent in an "at risk" configuration.

**Keywords:** Alzheimer's disease, functional connectivity, Brain networks, Medial temporal lobe, Hippocampus, Anterior-temporal network, Posterior-medial network, Dynamic functional connectivity, Risk factors, Protective factors, Meditation, Mindfulness