



HAL
open science

Impact d'interventions préventives uni ou multidomaines sur la connectivité fonctionnelle et la microstructure de la substance blanche chez des personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Lisa Perus

► To cite this version:

Lisa Perus. Impact d'interventions préventives uni ou multidomaines sur la connectivité fonctionnelle et la microstructure de la substance blanche chez des personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer.. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Montpellier, 2022. Français. NNT : 2022UMONT060 . tel-04106186

HAL Id: tel-04106186

<https://theses.hal.science/tel-04106186v1>

Submitted on 25 May 2023

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.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Biologie Santé

École doctorale CBS2

NEUROPEPS- INSERM UNITÉ 1298
INSTITUT DES NEUROSCIENCES DE MONTPELLIER

Impact d'interventions préventives uni ou multidomaines sur la connectivité fonctionnelle et la microstructure de la substance blanche chez des personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Présentée par Lisa PERUS

Le 23 Novembre 2022

**Sous la direction du Pr Audrey Gabelle
et la co-direction du Dr Jean-François MANGIN**

Devant le jury composé de

Gaël CHÉTELAT, Directrice de Recherche INSERM, Inserm U1237 - Université de Caen Normandie	Rapporteure
Gwenaëlle CATHELIN, Directrice d'Études, EPHE – Université de Bordeaux	Rapporteure
Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR, PU-PH, Université de Montpellier	Président du jury
Emmanuelle LE BARS, Chargée de Recherche, I2FH – CHU de Montpellier	Invité
Jean-François MANGIN, Directeur de Recherche, Centre NeuroSpin – CEA – Gif-sur-Yvette	Invité
Audrey GABELLE, PU-PH, Université de Montpellier	Directrice de thèse



**UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER**

Remerciements

Ce travail de thèse n'aurait pas pu être réalisé sans l'aide de très nombreuses personnes.

Je souhaite, dans un premier temps, remercier les membres du jury de thèse : le Dr Gaël Chételat, le Dr Gwenaëlle Catheline et le Dr Nicolas Menjot de Champfleury, qui ont pris le temps d'examiner et de relire mon travail, et qui m'ont apporté des pistes de réflexion très intéressantes pour de futurs travaux de recherche.

Je souhaite également remercier chaleureusement l'ensemble des personnes ayant participé à l'encadrement de cette thèse. Je remercie ma directrice de thèse, le Dr Audrey Gabelle, qui m'a recrutée pour ce beau travail de recherche. Je remercie également mon co-directeur de thèse, le Dr Jean-François Mangin, qui m'a permis de réaliser ce doctorat au sein du laboratoire NeuroSpin et qui m'a permis de découvrir le monde des sillons et plus généralement des neurosciences. Enfin, je remercie le Dr Emmanuelle LeBars, qui a suivi ce travail durant quatre ans et qui y a toujours consacré une énergie sans faille.

Je tiens également à remercier le Dr Germain Busto qui a toute ma gratitude pour s'être énormément investi dans ce travail de recherche, et sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est. Germain, je n'oublierai pas le temps passé à relire, en long, en large et en travers, les 43 articles de la revue !

J'exprime également toute ma gratitude à l'ensemble des équipes de recherche dont j'ai fait partie. Tout d'abord je remercie l'ensemble des membres de l'équipe Neuropeps, et plus particulièrement Mme Laure-Anne Gutierrez, pour m'avoir apporté leur expertise en statistique. Je remercie également l'ensemble des membres de la plateforme I2FH qui m'ont très bien accueillie lors de toutes mes visites sur Montpellier, et plus particulièrement le Dr Jérémy Deverdun qui m'a aidé dans mes développements informatiques. Enfin, je remercie l'ensemble de mes collègues très sympathiques de l'unité BAOBAB du laboratoire Neurospin : le Dr Antoine Grigis, qui m'a beaucoup appris sur la neuroimagerie, les membres du CATI, le Dr Marie Chupin, Emmanuelle Gourieux, Hugo Dary, Hugo Boniface, Robin Bonicel, Clara Fischer, Yann Cointepas et Denis Rivière, qui m'ont accueilli

entre autres dans les bureaux de l'ICM au début de ma thèse, ainsi qu'Angeline Mihailov, Thomas Riquelme, Yasmina Mekki et l'ensemble des doctorants et post-doctorants de l'unité. Je tiens tout particulièrement à remercier les membres de l'aquarium, le Dr Héloïse De Vareilles (et oui, madame, on vous appelle docteur désormais!), Louise Guillon et Julie Victor, qui sont des personnes formidables, tant sur le plan scientifique qu'amical! Nos discussions ont enrichi ces années de thèse et vont me manquer!

Je souhaite également remercier mes amies de Bayonne, Marine, Céline, Marie, Louise, Flo, Nina, Sophie, ainsi qu'Éléonore, qui ont toujours été là pour me soutenir. Je tiens particulièrement à remercier Sophie, qui a suivi de très près l'évolution de cette thèse et qui m'a toujours encouragée! Un grand merci également à mes amis de master Sapho, Florian, Mitch, Alexia, Savi et Kristina. Je ne pourrai jamais assez vous remercier d'être là!

Enfin, je remercie ma famille : mes grands-parents, Agnès, Aurélien, et plus particulièrement mes parents et Maxence, qui ont été un support indéfectible, même dans les moments difficiles. Sans vous je n'aurais pas réussi.

Table des matières

Table des figures	vii
Liste des tableaux	ix
Abréviations	xi
1 Contexte	3
1.1 Présentation de la maladie d'Alzheimer	3
1.2 Neuroimagerie et maladie d'Alzheimer	12
1.3 Impact de stratégies de prévention	32
1.4 Problématique générale et objectifs	38
2 Étude I	41
2.1 Effects of preventive interventions on neuroimaging biomarkers in subjects at-risk to develop Alzheimer's disease : a systematic review.	41
3 Étude II	89
3.1 Impact of multidomain preventive strategies on functional brain connecti- vity in older adults with cognitive complaint : subset from the Montpellier center of the ancillary MAPT-MRI study.	89
3.2 Annexes	121
4 Étude III	125
4.1 Impact of multidomain preventive strategies on the white matter micro- structure of older adults at-risk for Alzheimer's disease.	125
5 Discussion générale	139
Bibliographie	149

Table des figures

1.1	Modèle d'évolution des biomarqueurs de la MA. D'après [Jack 2013].	10
1.2	Atrophie associée à la MA. Adapté d'après [Ferreira 2019].	13
1.3	Représentation en ellipsoïde du tenseur de diffusion. D'après [Andica 2017].	15
1.4	Lésions de la substance blanche visibles sur une image FLAIR, et classées selon l'échelle de Fazekas. D'après [Prins 2015].	17
1.5	Hypométabolisme du glucose observé dans les aires temporo-pariétales chez des personnes MCI ou atteint de la MA. Adapté d'après [Wu 2011].	17
1.6	Évaluation visuelle de scans TEP-amyloïde chez deux personnes MCI. Adapté d'après [Chang 2020].	18
1.7	Ressemblance entre les stades de Braak observés ex-vivo et la rétention du traceur Tau observée en TEP. D'après [Schöll 2019].	19
1.8	Modélisation du signal BOLD suite à une activité neuronale (réponse hémodynamique). Adapté d'après [Perez 2012] et [Baronnet-Chauvet 2016].	21
1.9	Visualisation des réseaux fonctionnels. D'après [Hohenfeld 2018].	24
1.10	Méthodes disponibles pour analyser les données d'IRMf de repos. Adapté d'après [Bijsterbosch 2017, Larabi 2021, Doucet 2019, Shen 2012, Uehara 2014].	26
1.11	Évolution de la connectivité moyenne intra et inter réseaux en fonction de l'âge. D'après [Betzel 2014].	28
1.12	Évolution de la connectivité fonctionnelle chez des personnes SCD en fonction du temps écoulé depuis l'apparition du déclin cognitif subjectif. D'après [Viviano 2020].	29
1.13	Modèle d'évolution de marqueurs d'imagerie et physiopathologiques de la MA. D'après [Sheline 2013].	31
1.14	Effets bénéfiques associés aux oméga-3.	35

Liste des tableaux

1.1	Caractéristiques augmentant le risque de déclin cognitif (SCD plus). D'après [Jessen 2020].	6
1.2	Biomarqueurs utilisés dans différents diagnostics de la MA.	9
1.3	Regroupement des biomarqueurs de MA en différentes catégories permettant de caractériser son processus pathologique. D'après [Jack 2018].	10
1.4	Catégories de biomarqueurs du framework AT(N). D'après [Jack 2018].	11
1.5	Mesures et notions associées à la théorie des graphes et utilisées pour caractériser la topologie des réseaux fonctionnels. D'après [Bullmore 2009, Geerligts 2015].	27
1.6	Études préventives multidomaines en Europe.	37
3.1	Description des interventions de l'étude MAPT.	122
3.2	Critères de fragilité de Fried. D'après [Fried 2001].	124

Abréviations

- $A\beta$: Peptide bêta-amyloïde
APOE : Apolipoprotéine E
AT(N) : Amyloid β , Tau, Neurodegeneration
AxD : Axial Diffusivity (en)
CAIDE : Cardiovascular Risk Factors, Ageing and Dementia (en)
CDR : Clinical Rating Dementia (en)
DMN : Default Mode Network (en)
DTI : Diffusion Tensor Imaging (en)
FA : Fractional Anisotropy (en)
FINGER : Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (en)
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LCR : Liquide céphalo-rachidien
MA : Maladie d'Alzheimer
MAPT : Multidomain Alzheimer Preventive Trial (en)
MCI : Mild Cognitive Impairment (en)
MD : Mean Diffusivity (en)
MMSE : Mini-Mental State Examination (en)
NFT : Neurofibrillary tangles (en)
PCC : Posterior Cingulate Cortex (en)
RD : Radial Diffusivity (en)
SCD : Subjective Cognitive Decline (en)
TBSS : Tract-Based Spatial Statistics (en)
TEP : Tomographie par émission de positons
WMH : White Matter Hyperintensities (en)

Introduction générale

L'espérance de vie en Europe a augmenté d'environ 3 ans entre 2002 et 2017 [Georges 2020]. De manière corollaire, cette augmentation a des conséquences majeures sur la santé publique car le vieillissement s'avère être un facteur de risque important pour plusieurs pathologies. La démence, qui est un syndrome clinique caractérisé par un déclin cognitif progressif ainsi que par une dégradation de l'aptitude à réaliser des activités quotidiennes, fait partie des composantes anormales du vieillissement [Duong 2017]. En 2018 en France, environ 9% des personnes de plus de 65 ans était touchées par une forme de démence et on estime que ce pourcentage augmentera jusqu'à 12% d'ici 2050 [Georges 2020]. La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus courante de démence [Scheltens 2021]. Elle présente des conséquences lourdes pour le patient atteint, qui verra progressivement ses fonctions cognitives s'amenuiser, et qui sera de plus en plus limité dans ses activités quotidiennes jusqu'à finalement perdre totalement son autonomie.

Bien que de nombreux essais thérapeutiques aient été réalisés ou soient encore en cours, il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la MA et seuls des traitements permettant d'en soulager les symptômes sont disponibles [Huang 2020]. Une avancée récente dans la lutte contre la MA est l'autorisation de mise sur le marché par la "Food and Drug Administration (FDA)" de l'Aducanumab (Aduhelm) [Dhillon 2021]. Cette autorisation est basée sur l'efficacité du traitement à détruire les plaques amyloïdes [Vaz 2022]. Les plaques amyloïdes sont un type de lésions précoces associées à la MA, et seraient, selon une hypothèse dite de la "cascade amyloïde" à l'origine d'une succession de réactions menant à l'apparition de la MA [Hardy 1992]. La corrélation entre la destruction des plaques amyloïdes et une diminution du déclin cognitif n'étant cependant pas clairement établie, l'efficacité de l'aducanumab fait l'objet d'un débat [Vaz 2022].

Les difficultés rencontrées afin d'établir un traitement ont amené à considérer d'autres approches dans la lutte contre la MA. Plusieurs études observationnelles ou épidémiologiques associent des facteurs de risque (p. ex. la sédentarité) à la MA [A. Armstrong 2019]. Certains de ces facteurs sont modifiables et offrent ainsi la possibilité d'influer sur l'apparition et le développement de la MA. Plusieurs stratégies de prévention visant à ralentir

le déclin cognitif et à diminuer la prévalence de la MA ont par conséquent été mises en place [Kivipelto 2018]. Ces interventions préventives peuvent cibler séparément ou de manière conjointe différents domaines d'interventions (p. ex. la nutrition, l'activité physique, l'entraînement cognitif, *etc.*) [Kivipelto 2018], et leurs effets sont principalement évalués sur la fonction cognitive [Coley 2020]. Il a été émis l'hypothèse que les interventions ciblant plusieurs domaines, qui sont qualifiées d'interventions "multidomaines", seraient plus efficaces car elles affecteraient simultanément plusieurs facteurs de risque de la MA [Kivipelto 2018].

Bien que certaines interventions soient prometteuses et montrent un effet bénéfique, des interrogations subsistent quant au type d'intervention optimal à appliquer, aux différents paramètres maximisant l'effet de l'intervention (c.-à-d. la durée, fréquence, *etc.*), et au type de personne à cibler (c.-à-d. une personne en bonne santé, déjà engagée dans le processus de la MA, *etc.*) [Kivipelto 2018]. Par ailleurs, les mécanismes qui découlent des interventions sont encore méconnus [Kivipelto 2018, Rolandi 2016]. Il est nécessaire, afin d'arriver à une meilleure compréhension de ces mécanismes, d'aller au-delà de l'étude de l'effet des interventions sur la fonction cognitive. L'imagerie cérébrale semble parfaitement adaptée pour ce faire [Rolandi 2016]. Elle permet en effet d'analyser des mesures entre autres liées directement à la structure, à la connectivité fonctionnelle et anatomique, au débit sanguin ou au métabolisme du cerveau, et est à même de mettre en évidence un effet localisé ou distribué des interventions sur différentes régions cérébrales, contrairement aux scores cognitifs qui reflètent eux un état cognitif général.

Plusieurs études interventionnelles ont inclus à ce jour des données d'imagerie cérébrale [Haeger 2019, van Balkom 2020, Bos 2016]. Les travaux réalisés au cours de cette thèse s'inscrivent dans la continuité de ces études, et visent à analyser l'effet d'une intervention multidomaine combinée ou non à la prise d'oméga-3 et réalisée dans le cadre de l'étude MAPT ("Multidomain Alzheimer Preventive Trial") [Vellas 2014], sur la connectivité fonctionnelle et l'intégrité de la matière blanche de personnes âgées à risque de développer la MA. Nous définirons dans un premier temps les caractéristiques cliniques de la MA, les méthodes d'imagerie cérébrale qui peuvent être utilisées dans le cadre de l'étude sur la MA ainsi que différentes méthodes de prévention existantes, pour enfin présenter les objectifs et résultats de cette thèse.

* * *
* *
*

Contexte

1.1 Présentation de la maladie d'Alzheimer

1.1.1 Caractéristiques cliniques

Symptômes cognitifs et neuropsychiatriques

La MA est une pathologie neurodégénérative qui affecte le cerveau et qui est principalement associée à des déficits de la mémoire. Elle est caractérisée par une série de troubles qui s'installent de manière progressive chez le patient. Pour les formes typiques de la maladie, on observe tout d'abord une atteinte de la mémoire épisodique [Weintraub 2012, Tromp 2015], c'est-à-dire une atteinte de la mémoire des événements personnellement vécus, et plus particulièrement une atteinte des événements vécus récemment. Ces troubles de la mémoire sont liés à des lésions de l'hippocampe et de ses régions voisines du lobe temporal médian, qui jouent un rôle critique dans les processus d'encodage et de récupération de la mémoire épisodique [Davachi 2003, Ranganath 2004, Davachi 2006, Eichenbaum 2004, Rugg 2013].

Cette atteinte de la mémoire s'étend ensuite progressivement à la mémoire de travail, et à la mémoire sémantique [Dubois 2019]. Ces deux types de mémoire correspondent respectivement à la capacité à garder durant un temps limité une information en mémoire afin de l'utiliser pour des tâches liées au raisonnement, à l'apprentissage ou au raisonnement, et à la mémoire des connaissances du langage, du monde et de la culture générale [Dubois 2019]. La mémoire procédurale, qui correspond à la mémoire des automatismes inconscients, est, elle, très peu affectée par la MA [Dubois 2019].

Outre ces troubles de la mémoire, on observe chez les patients atteints de la MA une atteinte des fonctions exécutives, et ce de manière précoce [Guarino 2019]. Les fonctions exécutives désignent un vaste ensemble de processus cognitifs qui permet de répondre de manière appropriée aux stimuli environnementaux et incluent, par exemple, la capacité à planifier, à raisonner, à résoudre des problèmes, ou encore à maintenir une attention soutenue [Guarino 2019]. L'atteinte des fonctions exécutives est suivie par l'apparition d'autres troubles cognitifs tels que des troubles du langage et des capacités visuo-spatiales, ou en-

core des difficultés à réaliser des gestes corporels connus [Kumar 2022]. Enfin, des troubles neuropsychiatriques tels que l'apathie, le retrait social, la désinhibition, l'agitation ou les troubles psychotiques apparaissent à un stade plus avancé de la MA [Kumar 2022].

La forme typique de la MA est la forme amnésique. Il existe cependant des formes atypiques de la MA qui ont différentes présentations cliniques. L'atrophie corticale postérieure et l'aphasie primaire progressive logopénique sont les formes atypiques les plus communes et sont respectivement caractérisées par des troubles neuro-visuels et des troubles du langage [Dubois 2021].

Par ailleurs, bien que la forme typique de la MA se déclare chez des personnes âgées (> 65 ans), il existe une forme précoce de la maladie. Cette forme est associée à une prédisposition génétique : dans 1 cas sur 10 les patients présentent des mutations génétiques monogéniques autosomiques dominantes des gènes PSEN1 ("presenilin-1"), PSEN2 et APP ("amyloid precursor protein") [Mendez 2019]. La MA précoce est rare et ne représente que 5 à 6% des cas de la maladie [Mendez 2019].

Lésions cellulaires ou moléculaires et mécanismes physiopathologiques associées à la MA

Les mécanismes exacts à l'origine de la MA sont encore méconnus. Toutefois, deux types de lésions cérébrales sont classiquement associées à la MA et sont utilisées pour effectuer un diagnostic post-mortem : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (NFT pour "neurofibrillary tangles") [Duyckaerts 2009]. Outre ces lésions, qualifiées de lésions "positives", on observe des lésions "négatives" qui sont des pertes neuronales et synaptiques [Duyckaerts 2009].

Les NFT résultent de la phosphorylation anormale de la protéine Tau. La protéine Tau est un composant important des microtubules, qui, lorsqu'elle est anormalement phosphorylée, va s'accumuler au niveau du corps cellulaire des neurones et interférer avec leur fonctionnement [Duyckaerts 2009]. On observe également la présence de la protéine Tau anormalement phosphorylée dans le milieu extracellulaire et en bordure des plaques amyloïdes [Duyckaerts 2009].

Les plaques amyloïdes résultent de l'accumulation et de l'agrégation extracellulaire de formes incorrectement métabolisées du peptide bêta-amyloïde ($A\beta$), et sont supposées être toxiques pour les neurones proches [Takahashi 2017]. Il existe deux isoformes principales au peptide $A\beta$: celle de 40 ($A\beta_{40}$) ou 42 ($A\beta_{42}$) acides aminés [Sun 2015]. Le peptide $A\beta_{40}$ est soluble, contrairement au peptide $A\beta_{42}$, et on observe dans des conditions non-pathologiques une présence plus importante du peptide $A\beta_{40}$ par rapport au peptide $A\beta_{42}$ (90% vs 5%) [Sun 2015]. A l'inverse, des concentrations élevées et une agrégation du peptide $A\beta_{42}$ sont observées chez des personnes atteintes de la MA [Sun 2015]. Le

peptide $A\beta$ est issu du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP pour "amyloid precursor protein"). L'APP peut être clivée par deux voies : la voie amyloïdogénique (clivage par les enzymes β et γ -sécrétases) et la voie non-amyloïdogénique (clivage par l'enzyme α -sécrétase) [de Paula 2009]. Dans une condition nonpathologique, la voie non-amyloïdogénique est privilégiée et il existe un équilibre entre la production et la clairance des peptides $A\beta$. A l'inverse, dans des conditions pathologiques, la voie amyloïdogénique est favorisée et la clairance des peptides $A\beta$ est diminuée : le peptide $A\beta$ s'accumule pour former des plaques amyloïdes [de Paula 2009]. Il a longtemps été envisagé que l'accumulation de plaques amyloïdes était à l'origine de plusieurs mécanismes associés à la MA tels que la présence de NFT ou l'apparition de dommages vasculaires, et qu'elle entraînait, à terme, l'apparition de la maladie [Hardy 1992]. Cette hypothèse, dite de la "cascade amyloïde", est cependant débattue [Frisoni 2022].

On observe en parallèle de ces lésions un ensemble de dysfonctionnements liés à la MA. Des altérations cellulaires sont mises en évidence de manière précoce, et en parallèle de l'accumulation des plaques amyloïdes, au niveau de la microglie et de l'astroglie [Scheltens 2021]. Par ailleurs, des phénomènes de neuro-inflammation, une augmentation du stress oxydatif, des altérations de la vascularisation et de la barrière hémato-encéphalique, ainsi qu'un dysfonctionnement de la clairance glymphatique, du système immunitaire périphérique, et potentiellement du microbiome gastro-intestinal sont associés à la maladie [Huang 2016, Dauvilliers 2021, Scheltens 2021].

1.1.2 Caractérisation du continuum de la MA et critères diagnostiques

L'évolution de la MA est progressive et commence des années avant l'apparition des premiers signes cliniques [Younes 2019, Vermunt 2019]. Elle couvre une première phase, qualifiée de phase préclinique, durant laquelle on observe la présence de lésions neuropathologiques mais l'absence de troubles cognitifs [Aisen 2017]. Cette phase est suivie d'une phase clinique symptomatique durant laquelle des déficiences cognitives et fonctionnelles deviennent évidentes et s'aggravent progressivement [Aisen 2017].

Bien que l'évolution de la maladie soit un processus continu, plusieurs critères diagnostiques ont été développés afin de caractériser différents stades d'avancée de la MA. On peut subdiviser ces diagnostics en trois catégories : les diagnostics basés sur des critères cliniques, ceux basés sur des critères biologiques, et ceux basés à la fois sur un bilan clinique et biologique [Dubois 2021].

Parmi les diagnostics basés sur des critères cliniques, plusieurs permettent de définir des phases précoces de la MA. Une première phase, qui peut être un signe avant-coureur de la MA, est la phase SCD ("Subjective Cognitive Decline") où des personnes âgées présentent un déclin cognitif jugé subjectif [Jessen 2020]. Elle est suivie par une phase intermédiaire sur le continuum allant du vieillissement sain à la démence : celle où le patient présente troubles cognitifs légers (MCI pour "Mild Cognitive Impairment"). Les personnes

présentant un déclin cognitif subjectif seront dénommées "patients ou personnes SCD", et les personnes présentant des troubles cognitifs légers "patients ou personnes MCI", dans la suite du texte.

Déclin cognitif subjectif

Dans un consensus établi par Jessen et al. (SCD-I pour "Subjective Cognitive Decline Initiative"), le déclin cognitif subjectif est défini par 1) un déclin cognitif persistant par rapport à un état normal antérieur et qui n'est pas lié à un événement abrupt et 2) des performances normales (en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation) sur des tests cognitifs standardisés [Jessen 2014]. Le diagnostic de déclin cognitif subjectif est écarté si 1) un diagnostic du stade MCI, d'un stade prodromique de la MA ou d'une démence est établi et si 2) le déclin subjectif observé peut être expliqué par une maladie psychiatrique ou neurologique, par des troubles médicaux, ou par la prise de médicaments ou d'autres substances [Jessen 2014]. Les personnes SCD sont plus susceptibles de passer au stade de MCI et de développer la MA [Mitchell 2014, Rönnlund 2015, Wang 2004, Jessen 2010]. On observe par ailleurs une présence plus marquée de lésions liées à la MA chez des personnes SCD [Scheef 2012, Perrotin 2012, Amariglio 2012, Visser 2009, Mosconi 2008]. Le déclin cognitif subjectif peut donc survenir à un stade préclinique de la MA (présence de lésions neuropathologiques mais absence de troubles cognitifs). La phase SCD n'est cependant pas toujours une manifestation précoce de la MA et les sujets présentant un déclin cognitif subjectifs forment un ensemble hétérogène [Kuhn 2019, Rabin 2017]. Une liste de critères supplémentaires, appelée SCD plus, a été établie face à cette problématique, afin d'augmenter la probabilité d'identifier des personnes SCD dans une phase préclinique de la MA (Table 1.1) [Jessen 2020].

Tableau 1.1 – Caractéristiques augmentant le risque de déclin cognitif (SCD plus). D'après [Jessen 2020].

Déclin subjectif de la mémoire indépendamment de la fonction dans d'autres domaines cognitifs
Début de la phase SCD dans les 5 dernières années
Début de la phase SCD à partir de 60 ans ou plus
Inquiétudes du patient concernant le déclin subjectif
Persistance de la phase SCD dans le temps
Recherche d'aide médicale
Confirmation du déclin cognitif par un observateur

Mild Cognitive Impairment

Le stade MCI a été défini afin de caractériser un état transitoire et précoce de la MA, où des troubles cognitifs sont observés mais ne sont pas suffisamment sévères pour établir un diagnostic de la maladie. Les critères pour caractériser des patients MCI, initialement définis par Petersen et al. et sont les suivants : 1) une plainte de la mémoire est rapportée, 2) les activités de la vie quotidiennes ne sont pas impactées, 3) on observe un fonctionne-

ment cognitif général normal, 4) on observe un trouble objectif de la mémoire mais 5) on note une absence de démence [Petersen 1997]. Si cette définition se rapportait initialement à des troubles de la mémoire, elle a ensuite été élargie pour englober d'autres types de troubles cognitifs [Petersen 2004].

On distingue ainsi différentes sous-catégories dans le diagnostic de patients MCI : les patients MCI amnésiques (a-MCI), caractérisés par des troubles de la mémoire, ou non-amnésiques (na-MCI) [Petersen 2004]. On différencie également les patients MCI uni ou multi domaines, dont un ou plusieurs domaines cognitifs sont affectés [Petersen 2004].

Les patients MCI sont plus susceptibles de développer la MA [Mitchell 2009, Thaipisuttikul 2022]. Tous les patients MCI ne développeront cependant pas la maladie. En effet, certains patients MCI peuvent développer d'autres types de démence (p. ex. démences fronto-temporales) [Petersen 2004], tandis que d'autres peuvent revenir à un état cognitif normal [Koepsell 2012]. On observe par ailleurs que certains sous-types de patients, tels que les patients a-MCI, sont particulièrement susceptibles de développer la MA [Mitchell 2009]. Les patients MCI forment ainsi un ensemble hétérogène mais néanmoins à risque pour la maladie.

Diagnostiques de la MA basés sur des critères cliniques

Le premier diagnostic mis en place a été créé en 1984 par le "National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke" (NINCDS) et "l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" (ADRDA) et repose uniquement sur des critères cliniques [McKhann 1984]. Ce diagnostic associe un niveau de certitude à l'évaluation de la MA qui peut être probable, possible ou certaine. Le diagnostic de la MA i. probable est posé si : 1) un syndrome démentiel est cliniquement confirmé (sur la base de tests cliniques tels que le "Mini-Mental State Examination" (MMSE)), 2) on observe des déficits dans au moins deux domaines cognitifs, avec une déclin progressif des performances mnésiques et d'autres fonctions cognitives, 3) aucun trouble de la conscience n'est apparent, 4) le début de la MA survient pour des patients entre 40 et 90 ans (la plupart du temps âgés de plus de 65 ans), et si 5) aucune maladie cérébrale ou systémique ne peut expliquer les troubles mnésiques et le déclin cognitif. Ce diagnostic peut être appuyé par d'autres facteurs tels qu'une limitation des activités de la vie quotidienne. Un diagnostic ii. possible de la MA peut être posé en présence de maladies systémiques ou cérébrales susceptibles de produire un syndrome démentiel, mais n'étant pas considérées comme la cause de cette démence. Ce diagnostic peut être utilisé dans le cadre de la recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié et qu'il n'est pas attribuable à une autre cause identifiable. Enfin, un diagnostic iii. certain de la MA est posé quand les critères cliniques de la MA probable sont confirmés par une preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie. Il existe d'autres diagnostics plus récents basés sur des critères cliniques. On peut notamment citer les critères diagnostiques proposés par la 5ème édition du "Diagnostic and

Statistical Manual of mental disorder", qui définissent dans un premier temps si un patient présente des troubles cognitifs mineurs ou majeurs et dans un second temps si ces troubles sont attribuables à la MA [Sachdev 2014].

Évaluation de la fonction cognitive dans le continuum de la MA

Plusieurs tests cliniques sont disponibles afin d'évaluer la fonction cognitive des patients et/ou de poser un diagnostic de démence. Ces tests incluent entre autres [Tsoi 2015] : le test MoCa ("Montreal Cognitive Assessment") [Nasreddine 2005], le test ACE-R ("Addenbrooke's Cognitive Examination Revised") [Mioshi 2006], et le test IQCODE ("Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly") [Jorm 1989]. Nous décrivons deux tests fréquemment employés : le test MMSE et le test CDR ("Clinical Rating Dementia").

Le MMSE est le test le plus employé dans le diagnostic de la MA [Tsoi 2015]. Il comprend plusieurs points portant sur l'orientation, l'apprentissage, l'attention, le calcul, le rappel, le langage, et la capacité à dessiner un polygone complexe [Folstein 1975]. On diagnostique classiquement une démence à partir ou en deçà d'un score MMSE de 23 ou 24 sur 30 [Tsoi 2015]. On peut cependant observer des déficits cognitifs, bien que moins marqués, chez des personnes avec un score MMSE supérieur à 23/24 [Votruba 2016, Friedman 2012]. Ces déficits cognitifs augmentent à mesure que la valeur du score MMSE diminue [Friedman 2012].

Un autre test communément utilisé en routine clinique est le test CDR [Hughes 1982]. Le test CDR permet, suite à un entretien avec le patient, d'évaluer un score basé sur les domaines suivants : la mémoire, l'orientation, le jugement et la résolution de problèmes, la position dans la communauté, la vie au foyer et les passe-temps, et l'hygiène personnelle [Hughes 1982]. Selon la valeur du score CDR, les profils cognitifs suivants sont établis : 0=cognition normale, 0.5=déficit cognitif léger, 1=démence légère, 2=démence modérée, 3=démence sévère [Hughes 1982]. Le score CDR a donc pour but d'aider au diagnostic de la sévérité de la démence [Duara 2010]. Bien qu'on observe en moyenne sur l'ensemble des profils cognitifs une bonne fiabilité du score CDR [Schafer Dec, Rockwood 2000], la concordance pour un diagnostic de déficit cognitif léger entre différents évaluateurs peut être plus réduite [Rockwood 2000].

Utilisations de biomarqueurs de la MA dans le diagnostic

Les diagnostics de la MA et des statuts MCI ou SCD définis ci-dessus sont basés sur l'utilisation de critères cliniques. Ces diagnostics peuvent cependant être étayés par des critères biologiques. Les critères biologiques ont été introduits dans les diagnostics afin d'améliorer la précision de l'évaluation de la MA, et de pouvoir poser un diagnostic à un stade précoce de la maladie avant l'apparition de manifestations symptomatiques [Du-bois 2007].

Plusieurs biomarqueurs de la MA peuvent être utilisés comme critères biologiques pour appuyer un diagnostic clinique [Dubois 2021]. Les biomarqueurs les plus communément employés sont évalués grâce à des techniques d'imagerie cérébrale, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP), ou grâce à la quantification de marqueurs moléculaires lors d'une ponction lombaire suivie d'une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) (Table 1.2) [Dubois 2021]. L'évaluation du LCR dans la MA montre une diminution de la concentration du peptide $A\beta_{42}$ et du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, ainsi qu'une augmentation de la concentration de la protéine tau totale (T-tau) et phosphorylée (P-tau) (Tableau 1.2). Les biomarqueurs d'imagerie évalués à l'aide de la TEP incluent un hypométabolisme du glucose dans le cortex cingulaire postérieur ("PCC" pour "Posterior Cingulate Cortex") et les aires temporo-pariétales, ainsi qu'une rétention accrue de traceurs tau ou amyloïde. Une atrophie prédominante au niveau du lobe temporal médian, mise en évidence par l'IRM, est également un biomarqueur de la MA. Plus récemment, la recherche sur les biomarqueurs de la MA s'est également orientée vers l'exploration de biomarqueurs plasmatiques (Table 1.2) [Mankhong 2022].

Tableau 1.2 – Biomarqueurs utilisés dans différents diagnostics de la MA.

Technique utilisée/Données analysées	Marqueurs de la MA
IRM	Atrophie du lobe temporal médian
TEP-FDG	Hypométabolisme du glucose dans le cortex cingulaire postérieur et les aires temporo-pariétales
TEP-Tau	Rétention accrue du traceur tau
TEP-amyloïde	Rétention accrue du traceur amyloïde
Marqueurs du LCR	↓ concentration peptide $A\beta_{42}$ ↑ concentration T-tau ou P-tau ↓ ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$
Marqueurs plasmatiques	↓ ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ↑ concentration P-tau NfL ↑

Abréviations : NfL=neurofilaments à chaîne légère ("Neurofilament Light").

Il est intéressant de noter que les différents biomarqueurs de la MA ne présentent pas la même évolution longitudinale (Figure 1.1). Des modèles théoriques proposent l'évolution suivante des biomarqueurs de la MA : on observerait tout d'abord une progression précoce des plaques amyloïdes, suivie par l'apparition de lésions et dysfonctionnements neuronaux causés par la protéine Tau pour enfin détecter en IRM et en TEP des altérations de la structure et du métabolisme du glucose. [Jack 2013].

Il a été envisagé de poser un diagnostic de la MA uniquement à partir des biomarqueurs dans le cadre de la création du framework AT(N) (pour "amyloid β , tau, neurodegeneration") [Jack 2018]. Ce framework regroupe des biomarqueurs évalués avec la TEP ou l'IRM ou par une analyse du LCR en trois groupes distincts de marqueurs (Tableau 1.3).

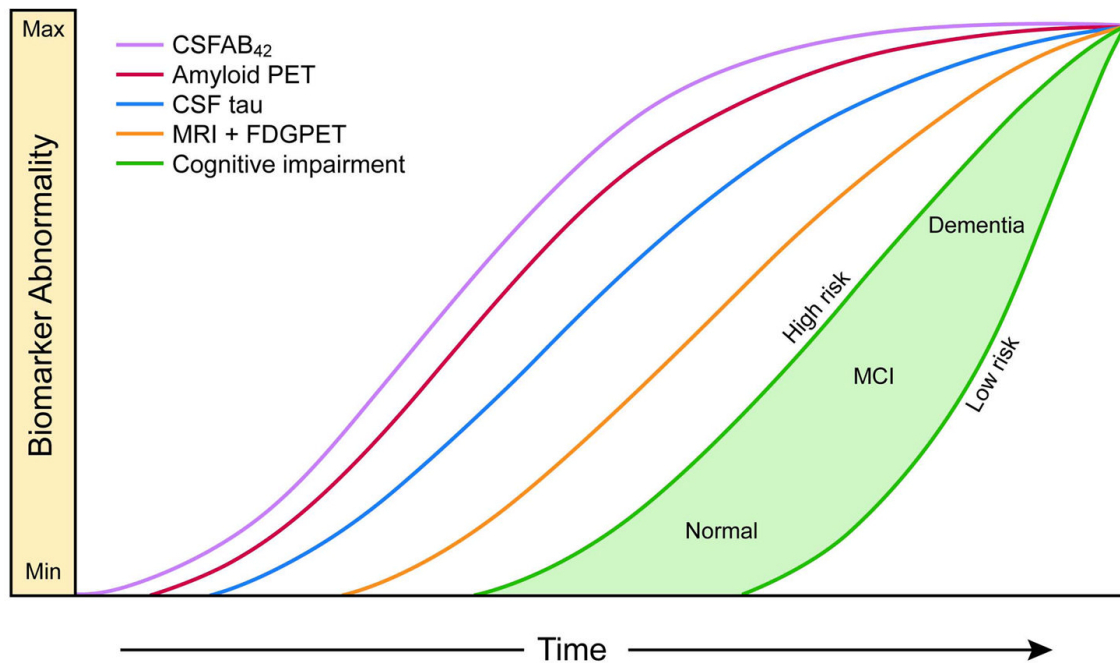


FIGURE 1.1 – Modèle d'évolution des biomarqueurs de la MA. D'après [Jack 2013]. On observe tout d'abord une évolution anormale de la concentration du peptide $A\beta_{42}$ (courbe violette) puis des plaques amyloïdes détectées en TEP (courbe rouge). Les lésions et dysfonctionnements neuronaux liés à la protéine Tau et identifiés par à une analyse du LCR (courbe bleue) apparaissent plus tardivement. Ils sont suivis par l'évolution des marqueurs d'imagerie évalués en IRM et en TEP-FDG (courbe orange). L'évolution des déficiences cognitives (courbe verte) qui débute postérieurement à l'évolution des biomarqueurs peut varier en fonction des profils de risques des participants pour la MA.

Tableau 1.3 – Regroupement des biomarqueurs de MA en différentes catégories permettant de caractériser son processus pathologique. D'après [Jack 2018].

Regroupement des biomarqueurs dans le framework AT(N)	
A	Agrégation $A\beta$ ou état pathologique associé : LCR $A\beta_{42}$ ou ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ TEP-amyloïde
T	Agrégation Tau (NFT) ou état pathologique associé : LCR P-Tau TEP-Tau
(N)	Neurodégénérescence ou lésion neuronale : IRM anatomique TEP-FDG LCR T-Tau

En binarisant ces groupes (marqueurs positifs ou négatifs), on obtient huit profils qui permettent de situer des participants au sein ou en dehors du continuum de la MA (Tableau 1.4) [Jack 2018].

Tableau 1.4 – Catégories de biomarqueurs du framework AT(N). D'après [Jack 2018].

Profils AT(N)	Catégorie de biomarqueurs	
A-T-(N)-	Biomarqueurs de la MA normaux	
A+T-(N)-	Changement pathologique de la MA	Continuum de la MA
A+T+(N)-	MA	
A+T+(N)+	MA	
A+T-(N)+	MA et pathologie non-MA concomitante suspectée	
A-T+(N)-	Pathologie non-MA	
A-T-(N)+	Pathologie non-MA	
A-T+(N)+	Pathologie non-MA	

Différents profils AT(N) permettent de caractériser 3 catégories de participants : les participants avec des biomarqueurs normaux, les participants dans le continuum de la maladie d'Alzheimer, et les participants présentant une pathologie non Alzheimer.

L'utilisation de biomarqueurs offrirait plusieurs avantages. Elle permettrait d'évaluer le risque de développer la MA à un stade précoce de la maladie et d'établir des profils de risque de conversion à l'échelle individuelle. Elle présente toutefois plusieurs limites, telles qu'une difficulté à définir des seuils de positivité ou négativité des différents marqueurs ou encore une difficulté à rendre compte de la présence d'autres pathologies [Scheltens 2021].

1.1.3 Facteurs de risque de la MA

La maladie d'Alzheimer a une origine multifactorielle. Bien que les mécanismes exacts à l'origine de son apparition soient mal compris, plusieurs facteurs lui sont associés. L'âge est le facteur de risque prédominant pour la MA [van der Flier 2005]. Le sexe est également un facteur de risque important, et les femmes sont plus touchées par la maladie que les hommes. Cette disparité ne saurait être expliquée seulement par la différence de longévité, qui est plus importante chez les femmes. D'autres éléments tels que des facteurs hormonaux pourraient également contribuer à cette différence entre les deux sexes [Snyder 2016, Xiong 2022]. Outre ces facteurs démographiques, des facteurs de risque génétiques sont associés à la MA. La présence de l'allèle ϵ_4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (APOE) est le principal facteur de risque génétique, même si un ensemble plus important de gènes est associé à la MA [Scheltens 2021].

Enfin, un ensemble de facteurs modifiables est associé à la MA. Une étude de Livingston et al. estime qu'environ 40% des cas de démence dans le monde pourraient être théoriquement contrés ou retardés en agissant sur 12 facteurs de risque modifiables : le niveau d'éducation, l'hypertension, les déficiences auditives, le tabagisme, l'obésité, la dépression, l'inactivité physique, le diabète, le manque de contact social, la consommation d'alcool, les traumatismes crâniens, et la pollution de l'air [Livingston 2020]. D'autres

facteurs de risques potentiels, tels que le sommeil, sont également étudiés dans le cadre de la prévention contre la MA [Livingston 2020].

1.2 Neuroimagerie et maladie d'Alzheimer

Plusieurs modalités d'imagerie cérébrale permettent d'explorer la structure ou le fonctionnement de l'encéphale dans sa globalité et mettent en évidence des altérations cérébrales liées à la MA et à son évolution. Ces altérations, évaluées grâce à la TEP ou l'IRM, sont multiples et variées. Elles peuvent avoir trait à la structure de la substance grise (p. ex. atrophie) ou de la substance blanche (p. ex. charge lésionnelle, intégrité des faisceaux de fibres) du cerveau. Le fonctionnement du cerveau (p. ex. activité cérébrale durant une tâche), son métabolisme (p. ex. métabolisme du glucose), et la présence de biomarqueurs amyloïde et Tau peuvent également être évalués grâce à l'imagerie cérébrale.

1.2.1 Imagerie de la substance grise

L'atrophie du cortex ou de structures spécifiques telles que l'hippocampe est associée à la MA (Figure 1.2) [Pini 2016]. Cette atrophie cérébrale peut être observée sur des données d'imagerie IRM pondérées en T₁, qui présentent un fort contraste entre les différents tissus du cerveau. La segmentation de ces images permet d'obtenir des mesures volumétriques de différentes structures anatomiques. Cette segmentation peut être manuelle ou automatisée. La segmentation manuelle reste cependant la référence pour des structures telles que l'hippocampe [Boccardi 2011]. L'atrophie hippocampique peut également être évaluée visuellement en utilisant l'échelle de Scheltens [Scheltens 1993].

Atrophie hippocampique

L'hippocampe joue un rôle primordial dans la formation et l'utilisation de la mémoire [Bird 2008, Rao 2022], et est très vulnérable dès les premiers stades de la MA [Apostolova 2006, Schuff 2008]. Il est ainsi atrophié chez les personnes MCI ou atteintes de la MA [Henneman 2009, Shi 2009, Apostolova 2012]. Cette atrophie est corrélée à la présence des dégénérescences neurofibrillaires [Jack 2002], et est associée à un déclin cognitif global [Fjell 2009, Peng 2015], ainsi qu'à une atteinte de la mémoire chez des patients MCI ou atteints de la MA [Petersen 2000, Zhao 2019, Vyhnalek 2014, Teipel 2010]. L'atrophie de l'hippocampe et des régions voisines du lobe temporal médian est un biomarqueur de la MA qui peut être utilisée comme critère diagnostique [Albert 2011, McKhann 2011]. Elle n'est cependant pas spécifique de la MA et peut par exemple être observée pour d'autres pathologies telles que la maladie de Parkinson [Filippi 2020].

L'hippocampe est également atrophié au cours du vieillissement non-pathologique [Nobis 2019], mais cette atrophie est moindre : on estime que des patients atteints de la MA ont un taux d'atrophie à environ 4% par an contre 1% pour des personnes âgées en bonne santé [Barnes 2009].

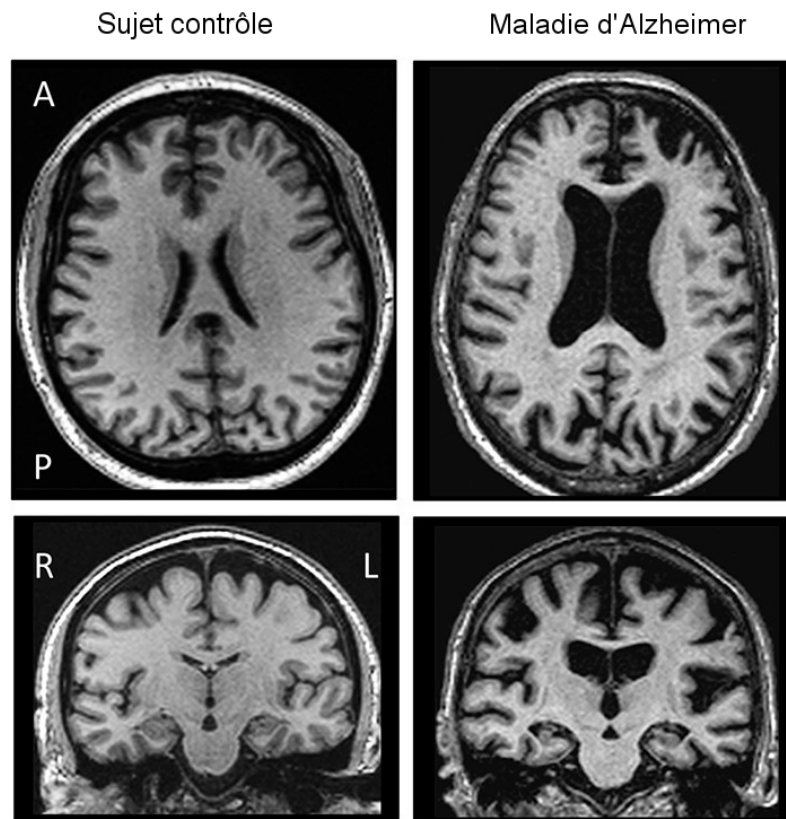


FIGURE 1.2 – Atrophie associée à la MA. Adapté d'après [Ferreira 2019].

Atrophie corticale

On retrouve, en plus d'une diminution du volume hippocampique, une diminution globale du volume cortical chez des patients MCI ou atteints de la MA [Pini 2016]. La MA présente une topographie spécifique des régions touchées par l'atrophie. L'hippocampe et les régions du lobe temporal médian, dont le cortex entorhinal, sont les premières régions atrophiées dans la MA, puis l'atrophie s'étend progressivement à l'ensemble des régions temporales, ainsi qu'aux régions pariétales et frontales [Whitwell 2010]; les régions motrices et visuelles sont relativement épargnées [Risacher 2013]. La progression topologique de l'atrophie est proche de la progression des dégénérescences neurofibrillaires [Planche 2022], et est associée à un déficit cognitif global [Evans 2010].

1.2.2 Imagerie de la substance blanche

La substance blanche est composée d'un ensemble d'axones, qui forment des faisceaux de fibres connectant les différentes aires de la substance grise entre elles. La connexion entre ces aires est qualifiée de connectivité anatomique. Différentes techniques d'IRM permettent de mettre en évidence une modification de ces faisceaux suite au vieillissement ou à la MA.

Imagerie du tenseur de diffusion par IRM

L'imagerie de diffusion (DWI pour "Diffusion Weighted Imaging"), basée sur une séquence de type Spin Echo (SE) couplée à un balayage ultra rapide du plan de Fourier (EPI pour "Echo Planar Imaging") associant l'application de gradients de diffusion, permet de quantifier le mouvement brownien des molécules d'eau dans le cerveau [Baliyan 2016, Holdsworth 2019] par la mesure du coefficient de diffusion apparent (CDA) pour une résolution spatiale de l'ordre de 8 mm³ (2x2x2mm). La diffusion des molécules d'eau diffère selon les zones du cerveau : elle est par exemple libre dans le LCR mais contrainte dans la substance blanche par les membranes des axones qui limitent le mouvement des molécules perpendiculairement aux fibres [Baliyan 2016]. Une diffusion non restreinte dans toutes les directions de l'espace est qualifiée de diffusion isotrope, tandis qu'une diffusion qui s'effectue dans une direction préférentielle est qualifiée de diffusion anisotrope. La diffusion au sein de substance grise est considérée comme isotrope.

La technique de l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI pour "Diffusion Tensor Imaging") permet de caractériser la diffusion des molécules d'eau face aux contraintes directionnelles des tissus [Alger 2012]. Elle modélise, à partir d'une séquence pondérée en T₂ de type SE-EPI associée à l'application de gradient de diffusion avec une résolution angulaire importante, la diffusion des molécules en chaque voxel de l'image sous la forme d'un tenseur 3x3. Le paramétrage de cette séquence peut varier et intégrer un nombre de directions (au moins 6 directions pour le modèle du tenseur et jusqu'à 256 directions pour d'autres modèles) et d'intensité de gradient de diffusion différents.

La caractérisation des valeurs propres du tenseur (v_1, v_2, v_3) et de leurs amplitudes ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) permet de définir plusieurs mesures associées à la diffusion des molécules d'eau. Le tenseur est communément représenté sous la forme d'une ellipsoïde (Figure 1.3) avec un axe principal (v_1) et deux axes perpendiculaires (v_2 et v_3) [Tae 2018]. La diffusion isotrope est représentée sous la forme d'une sphère, tandis que la diffusion anisotrope est représentée par une ellipsoïde allongée [Tae 2018].

Plusieurs mesures de diffusion sont calculées à partir des valeurs propres du tenseur : la diffusivité moyenne (MD pour "Mean Diffusivity"), axiale (AxD pour "Axial Diffusivity"), radiale (RD pour "Radial Diffusivity"), et l'anisotropie fractionnelle (FA pour "Fractional Anisotropy") [Alexander 2011].

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \text{ (mm}^2\text{/s)}$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$AxD = \lambda_1 \text{ (mm}^2\text{/s)}$$

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \text{ (mm}^2\text{/s)}$$

La diffusivité axiale correspond à λ_1 , soit à la mesure du déplacement de l'eau le long de l'axe principal v_1 . La diffusivité radiale correspond à la moyenne des mesures de diffusion

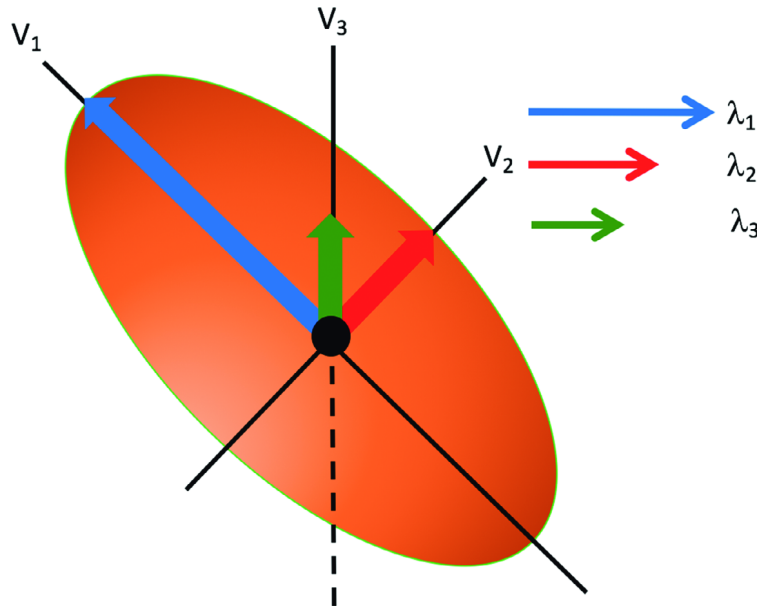


FIGURE 1.3 – Représentation en ellipsoïde du tenseur de diffusion. D'après [Andica 2017].

le long des axes orthogonaux v_2 et v_3 . La diffusivité moyenne est quant à elle la moyenne de la diffusion des molécules d'eau le long des trois axes. Enfin, la mesure de fraction d'anisotropie (FA), comprise entre 0 et 1, représente le degré d'anisotropie de la diffusion des molécules d'eau (0 : la diffusion est isotrope ; 1 : la diffusion est anisotrope). Il est possible d'examiner et de quantifier ces mesures sur des régions d'intérêt, afin par exemple de mettre en évidence des différences de groupe ou d'évaluer l'évolution de l'intégrité de la substance blanche [Soares 2013]. Cet examen peut également être réalisé sur l'ensemble des voxels de l'image. Les modèles locaux sont nombreux (DTI, CSD ("Constrained Spherical Deconvolution"), NODDI ("Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging"), HARDI ("High Angular Resolution Diffusion Imaging"), *etc.*) [Tuch 2004, Jeurissen 2014, Jelescu 2017] et sont accessibles en fonction du paramétrage de la séquence de DTI (nombre de valeurs de gradient de diffusion, nombre de directions de diffusion).

Plusieurs méthodes peuvent être appliquées pour analyser les données d'IRM de diffusion. La méthode TBSS (pour "Tract-based spatial statistics") est communément utilisée après que les métriques de DTI (FA, MD, AxD, RD) aient été générées [Smith 2006]. De manière brève, elle consiste à projeter sur un squelette de la substance blanche, censé représenter le centre des faisceaux de fibres, un maximum local de FA qui est recherché perpendiculairement à ce squelette [Smith 2006]. Des tests statistiques sont ensuite appliqués sur l'ensemble des voxels du squelette. Enfin, il est possible de reconstruire les faisceaux de fibres de la matière blanche grâce à des méthodes de tractographie. Celles-ci permettent d'étudier la connectivité structurelle, c'est-à-dire les connexions physiques qui existent entre différentes régions du cerveau via les faisceaux de la substance blanche.

La technique de la DTI présente plusieurs limites [Andica 2020]. Tout d'abord elle modélise le processus de diffusion en supposant que les molécules d'eau diffusent selon

une distribution gaussienne, ce qui est une simplification [Coutu 2014]. Deuxièmement, elle fait le postulat qu'un voxel est associé à un seul tissu, ce qui n'est pas toujours exact. La résolution spatiale de $2 \times 2 \times 2$ mm intègre un nombre d'axones important ainsi qu'au niveau des transitions entre les tissus des effets dits de volume partiel. On observe par exemple dans le vieillissement une dégradation des tissus qui amène à un volume partiel de LCR. Ce volume partiel peut potentiellement influencer les métriques issues de la DTI [Metzler-Baddeley 2012]. Enfin, l'interprétation de ces métriques peut se révéler complexe. On attribue souvent une diminution de la FA à une diminution de l'intégrité de la substance blanche [Winston 2012]. Les deux éléments ne sont cependant pas toujours liés. On observe par exemple dans le cas de zones avec des fibres croisées que les valeurs de FA sont plus faibles : un dommage sur ces zones conduit alors à une augmentation de la FA qui n'est pas le reflet d'une meilleure intégrité de la substance blanche [Winston 2012]. D'autres techniques d'IRM de diffusion, telles que l'imagerie de diffusion avec kurtosis (DKI pour "Diffusion Kurtosis Imaging") ou avec le modèle NODDI ont été développées à la suite de la DTI afin, entre autres, de diminuer ces biais [Andica 2020].

Malgré les différentes limites présentées, on observe une bonne reproductibilité des mesures issues de la DTI [Acheson 2017, Luque Laguna 2020, Zhou 2018, Vaessen 2010]. Par ailleurs, plusieurs études employant cette technique rapportent des altérations de la substance blanche similaires dans le processus de la MA. On observe une diminution de la FA et une augmentation de la MD chez des patients atteints de la MA [Bosch 2012, O'Dwyer 2011, Mayo 2017, Yin 2015, Li 2018, Sexton 2011, Qin 2021]. Ce phénomène est également mis en évidence chez des patients MCI [Sexton 2011, Lo Buono 2020] et touche plusieurs faisceaux de fibres : le corps calleux, le cingulum, le faisceau unciné, le faisceaux longitudinal supérieur et inférieur, le faisceau occipito-frontal et le fornix [Pini 2016]. Enfin, on observe que des altérations de la FA et de la MD sont corrélées au déclin cognitif et à des déficits de la mémoire [Mayo 2019, Shao 2019, Shafer 2022, Wen 2019]. Moins d'études analysent les mesures de RD et AxD chez des patients MCI ou souffrant de la MA. Certaines études rapportent néanmoins une augmentation de la AxD et RD chez des patients MCI ou atteints de la MA [Nir 2013, O'Dwyer 2011, Agosta 2011, Luo 2020, Teipel 2019].

Charge lésionnelle

On remarque chez des personnes âgées, en bonne santé ou atteinte de la MA, la présence de lésions de la substance blanche (WMH pour "White Matter Hyperintensities"), qui apparaissent hyperintenses en IRM sur des images pondérées en T2 ou des séquences FLAIR ("fluid attenuated inversion recovery") [Prins 2015]. Ces lésions peuvent être évaluées par des échelles telles que l'échelle de Fazekas (Figure 1.4) [Fazekas 1987] qui examinent diverses caractéristiques telles que la taille, la forme et l'emplacement des lésions. Elles peuvent également être évaluées à l'aide d'algorithmes de segmentation qui fournissent une estimation du volume millimétrique lésionnel.

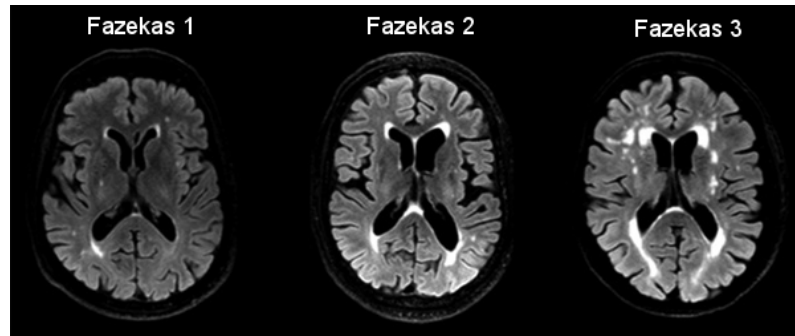


FIGURE 1.4 – Lésions de la substance blanche visibles sur une image FLAIR, et classées selon l'échelle de Fazekas. D'après [Prins 2015].

Les lésions sont classées en grades de sévérité croissante de 1 à 3.

Les lésions de la substance blanche ne sont pas spécifiques à la MA : elles sont en effet présentes et accrues au cours du vieillissement sain [de Leeuw 2001, Bolandzadeh 2012, Garnier-Crussard 2020, Zhuang 2018]. Néanmoins, elles sont liées à la fonction cognitive de patients MCI [van den Berg 2018], et on observe qu'un volume lésionnel plus important est associé à un risque plus élevé de développer la MA [Brickman 2013, Hu 2021] ainsi qu'au degré de sévérité de la maladie [Brickman 2013, Kao 2019].

1.2.3 Imagerie du métabolisme du glucose

La MA est caractérisée par une réduction de la consommation de glucose dans plusieurs aires cérébrales [De Santi 2001, Mosconi 2006, Nestor 2003]. La consommation de glucose peut être visualisée grâce à l'imagerie TEP associée au radiotracer fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG). L'hypométabolisme du glucose dans les régions du PCC, du précuneus et des aires temporo-pariétales est un des marqueurs établis de la MA (Figure 1.5) [Wu 2011, Scheltens 2021]. Il apparaît de manière précoce dans la MA [Herholz 2010] et est associée au déclin cognitif des sujets âgés en bonne santé, ainsi qu'à la transition vers un stade MCI [de Leon 2001, Jagust 2006].

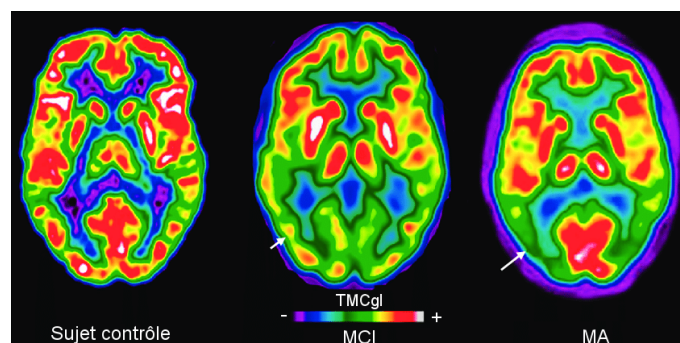


FIGURE 1.5 – Hypométabolisme du glucose observé dans les aires temporo-pariétales chez des personnes MCI ou atteinte de la MA. Adapté d'après [Wu 2011].

L'hypométabolisme dans les aires temporo-pariétales est indiqué par une flèche.

Abréviations : TMCgl=Taux métabolique cérébral du glucose.

1.2.4 Imagerie tau et amyloïde

La présence de dépôts amyloïdes peut être visualisée grâce à l'imagerie TEP combinée à différents traceurs radioactifs tels que le ^{11}C -PIB ("Pittsburgh Compound-B"), le ^{18}F -florbétabir, le ^{18}F -flutémétamol et le ^{18}F -florbetapen [Morris 2016]. Un examen visuel (Figure 1.6) ou une analyse quantitative de l'image TEP-amyloïde, permet de déterminer si la personne est amyloïde-positif [Suppiah 2019]. L'analyse quantitative examine le ratio de la fixation du traceur pour une région donnée par rapport à une région de référence, généralement le cervelet. Cette mesure est le ratio de la valeur de fixation normalisée (SUVr pour "standardized uptake value ratio") [Tripathi 2022]. Ce ratio est comparé à un seuil afin de déterminer si la personne est amyloïde-positif.

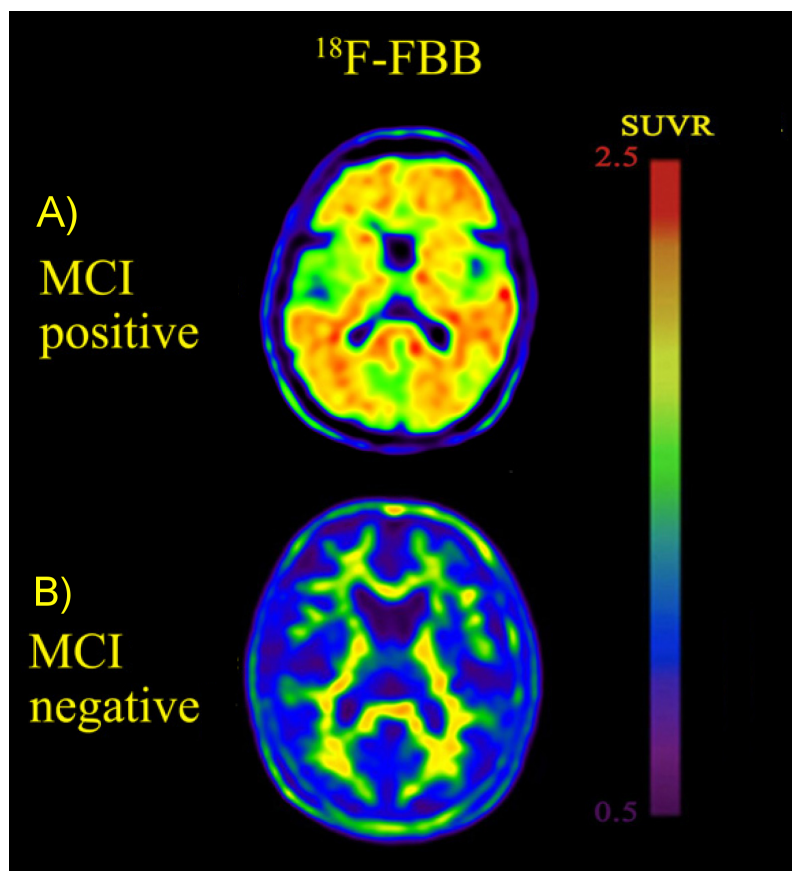


FIGURE 1.6 – Évaluation visuelle de scans TEP-amyloïde chez deux personnes MCI. Adapté d'après [Chang 2020]

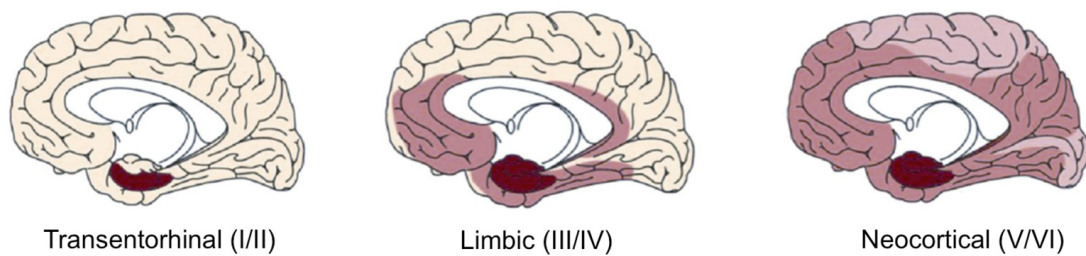
A) Scan d'une personne jugée visuellement amyloïde-positif, B) Scan d'une personne jugée visuellement amyloïde-négative. Le traceur utilisé est le ^{18}F -florbetapen.

Les patients souffrant de la MA présentent une fixation corticale sur la TEP-amyloïde dans les régions du cingulum, du précuneus, dans les régions frontales et pariétales ainsi que dans les aires latérales du cortex temporal [Wolk 2009]. La présence de dépôts amyloïdes est par ailleurs associée à l'apparition et à la progression de la MA chez des personnes MCI [Nordberg 2013, Okello 2009, Hatashita 2017]. Pourtant la présence de plaques amyloïdes n'est pas spécifique à la MA et est retrouvée chez des personnes âgées en bonne santé [Jansen 2015]. Elle précède d'ailleurs de loin l'apparition des premiers signes cli-

niques de la MA : on observe une longue phase d'augmentation des dépôts amyloïdes suivie d'une phase de plateau durant lesquels les premiers signes cliniques de la MA apparaissent [Jack 2010]. La présence de plaques amyloïdes n'est donc pas suffisante pour poser un diagnostic de la MA. Son absence permet cependant d'exclure un diagnostic de la MA [Scheltens 2021].

La présence de la protéine Tau peut être évaluée grâce à l'imagerie TEP combinée à de multiples radiotraceurs tels que le ^{18}F -THK-5351, le ^{18}F -AV-1451, le ^{11}C -PBB3 ou le ^{18}F -MK-6240 [Tripathi 2022]. La caractérisation de la présence de la protéine Tau par la TEP reflète les stades de progression des NFT décrits par Braak et al. (Figure 1.7) [Cho 2016, Schöll 2019] : les NFT sont initialement observées au niveau du cortex transentorhinal (stades I/II), puis elles s'étendent aux aires limbiques (stade III/IV) pour finalement atteindre l'ensemble des aires corticales dans les derniers stades de progression (stades V/VI) [Braak 1991]. L'intensité de fixation du radiotraceur de la TEP-Tau est corrélée avec la sévérité du déclin cognitif [Aschenbrenner 2018, Cho 2019, Lagarde 2022, Brier 2016]. Enfin, la topographie du traceur permet de distinguer différents phénotypes cliniques de la MA [La Joie 2021] et de la différencier d'autres tauopathies [Ossenkopp 2018].

A. Braak stages (post mortem)



B. Tau tracer uptake (PET)

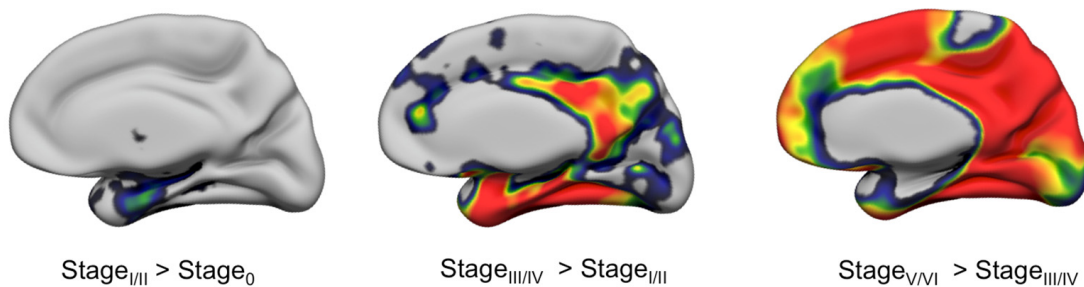


FIGURE 1.7 – Ressemblance entre les stades de Braak observés ex-vivo et la rétention du traceur Tau observée en TEP. D'après [Schöll 2019].

A. Stades de Braak observés ex-vivo. B. Visualisation de la protéine Tau par la TEP.

1.2.5 Imagerie fonctionnelle

Les atteintes de la MA décrites jusqu'ici sont essentiellement liées à la structure du cerveau. La MA est cependant également associée à des atteintes de l'activité cérébrale.

Parmi, les différentes techniques permettant d'évaluer cette activité, l'IRM fonctionnelle (IRMf) cérébrale est une technique relativement novatrice, dont l'utilisation a fortement augmenté ces dernières années et qui a permis de mieux caractériser le continuum de la MA.

Définition de l'IRM fonctionnelle

La technique d'IRMf repose sur la mesure indirecte de l'activité neuronale du cerveau, grâce à l'utilisation de l'imagerie en contraste BOLD ("Blood Oxygen Level Dependant"). Les séquences réalisées en écho de gradient, pondérées en T_2^* , couplées au balayage ultra rapide du plan de Fourier EPI, sont utilisées pour caractériser l'effet BOLD [Krainik 2006]. Communément, le temps de répétition (TR; temps alloué à la relaxation longitudinale de l'aimantation associé à l'acquisition d'un volume cérébral (acquisition 2 Dimension en multi coupe)) est de 2 à 3 secondes, mais celui-ci peut être réduit jusqu'à 300-500 ms grâce à des protocoles d'acquisition accélérée et notamment grâce à l'imagerie multiband [Lewis 2016, Vu 2016]. La résolution spatiale est quant à elle en général de 2 à 4 mm [Bijsterbosch 2017], bien qu'elle puisse être submillimétrique [Koopmans 2010, Siero 2011].

L'imagerie en contraste BOLD permet de caractériser l'activité neuronale et repose sur le principe du couplage neuro-vasculaire. A l'échelle microscopique, le neurone reçoit des informations au niveau des dendrites et en transmet à d'autres neurones grâce à des potentiels d'action délivrés à travers l'axone. Cette activité à l'échelle microscopique s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin permettant de répondre à la demande en glucose et en oxygène des neurones. Cette augmentation va alors altérer le rapport oxy-hémoglobine/désoxyhémoglobine. L'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine sont deux formes que peut prendre l'hémoglobine, respectivement celle où elle transporte une molécule d'oxygène et celle où elle est détachée de la molécule d'oxygène. Ces deux formes ont des propriétés magnétiques distinctes : la désoxyhémoglobine, qui est paramagnétique, modifie le champ magnétique local tandis que l'oxyhémoglobine, diamagnétique, ne le perturbe pas. La variation d'oxygénation, et indirectement l'activité neuronale, peuvent donc être caractérisées par l'IRM en contraste BOLD. On décrit l'évolution du signal BOLD par la réponse hémodynamique suite à une activité neuronale (Figure 1.8). Il est important de garder à l'esprit que le signal BOLD n'est qu'une mesure indirecte de l'activité neuronale et qu'il ne permet pas de présumer du caractère inhibiteur ou excitateur de l'activité neuronale.

Deux types d'acquisitions sont à différencier pour la technique d'IRMf : l'IRMf de tâche et l'IRMf à l'état de repos. Le but de l'IRMf de tâche est d'assigner une fonction à des zones spécifiques du cerveau. Pour cela, la personne placée dans le scanner doit suivre une séquence de tâches. Cette série de tâches inclut plusieurs conditions dont une tâche de référence, qui correspond à un état basal pour la tâche demandée. L'activation liée à

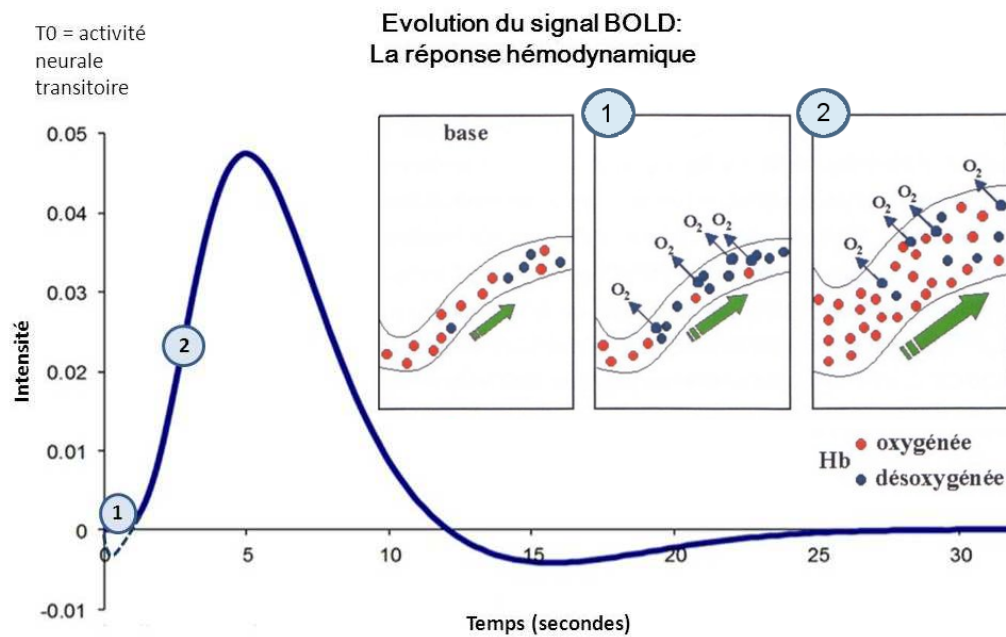


FIGURE 1.8 – Modélisation du signal BOLD suite à une activité neuronale (réponse hémodynamique). Adapté d'après [Perez 2012] et [Baronnet-Chauvet 2016].

On observe suite à l'activité neuronale une augmentation de la consommation d'oxygène (1), qui entraîne une augmentation du débit sanguin et du rapport oxyhémoglobine/désoxyhémoglobine menant à une augmentation du signal BOLD (2).

Abréviations : Hb=hémoglobine.

une tâche sera mesurée et associée à une zone spécifique comparant sur tout le cerveau le signal BOLD entre les différentes conditions. Un des paradigmes les plus courants en IRMf de tâche consiste à demander aux participants de faire un mouvement simple en tapant du doigt. L'alternance du signal BOLD entre ces périodes de mouvement et les périodes de référence (c-à-d. de repos) permet alors de caractériser les aires cérébrales associées à la fonction motrice. Dans le cadre de l'étude de la MA, beaucoup de travaux de recherche emploient l'IRMf de tâche afin de caractériser des motifs d'activation liés à la mémoire et mettent en évidence plusieurs altérations [Bayram 2018]. On observe notamment une diminution de l'activation dans les zones du lobe temporal médian et du PCC/Précuneus [Sperling 2007, Dickerson 2008, Pariente 2005, Dickerson 2005, Petrella 2007, Pihlajamäki 2008]. Des augmentations de l'activation, qui sont peut-être dues à des tentatives de compensation face au déclin cognitif [Kivistö 2014], sont cependant observées dans les régions frontales et pariétales [Sperling 2003, Pariente 2005, Rémy 2005].

Contrairement à l'IRMf de tâche, l'IRMf de repos ne nécessite pas de réaliser une tâche et permet d'étudier l'activité intrinsèque du cerveau au repos. La personne doit essayer de ne pas se focaliser sur des pensées ou des stimuli particuliers. La consigne est de fermer ou d'ouvrir les yeux, de ne penser à rien en particulier et de ne pas s'endormir : l'objectif est d'atteindre un état dit de repos.

La séquence utilisée est une séquence en écho de gradient, pondérée en T_2^* et couplée

au balayage ultra rapide du plan de Fourier EPI. Elle est répétée avec une résolution temporelle dépendante du TR sur une durée allant de 5 à 13 minutes et permet d'analyser les fluctuations de l'effet BOLD dans l'état de repos.

Connectivité fonctionnelle

Le cerveau dans cet état de repos a alors une activité propre, caractérisée par des fluctuations basse-fréquence du signal BOLD, et mesurable en IRMf. Il a été montré que ces fluctuations basse-fréquence peuvent présenter des similarités entre différentes zones distinctes du cerveau [Biswal 1995]. On définit la connectivité fonctionnelle comme l'interdépendance statistique entre les décours temporels des fluctuations basse-fréquence du signal BOLD de deux régions distinctes. Deux régions présentant des décours temporels similaires sont fonctionnellement connectées. La manière la plus simple d'estimer la similarité fonctionnelle entre deux régions est d'examiner la corrélation directe entre leurs décours temporels : il s'agit alors d'une corrélation "pleine". Il est cependant possible de tenir compte de l'influence d'une région tierce sur la connectivité entre ces deux régions. On effectue pour cela une régression du signal de la région tierce sur les signaux des régions dont on veut examiner la connectivité. Une fois ces régressions effectuées on calcule la corrélation entre les régions d'intérêt deux-à-deux : il s'agit alors d'une corrélation partielle [Smith 2011].

La connectivité fonctionnelle ne fournit pas d'information sur le lien de causalité entre deux régions (c-à-d. elle ne décrit pas si la région A influence la région B ou inversement). L'étude d'un lien de causalité entre deux régions peut cependant être réalisée grâce à un autre type de connectivité : la connectivité effective [Stephan 2010].

On distingue par ailleurs la connectivité fonctionnelle de la connectivité structurelle qui observe le lien anatomique entre deux régions distinctes via les faisceaux de la matière blanche. Bien que la connectivité fonctionnelle soit en partie associée à la connectivité structurelle [Wang 2013b], deux régions peuvent présenter une connectivité fonctionnelle forte sans pour autant qu'il existe une connexion anatomique directe entre elles [Behrens 2012, Ellenbroek 2016]. Le cerveau est en effet un système avec un ensemble de connexions complexes, et deux régions peuvent être connectées de manière indirecte via le biais de régions intermédiaires.

Réseaux fonctionnels

La notion de connectivité fonctionnelle amène à celle de "réseaux fonctionnels". Un réseau fonctionnel est défini par un ensemble de régions présentant une activité fonctionnelle similaire à l'état de repos. Les régions composant les réseaux cérébraux sont à la fois ségréguées et intégrées. La ségrégation fonctionnelle fait référence à l'association de régions spécifiques, fonctionnellement liées et organisées au sein de modules, entre elles, dans le but de réaliser un processus neuronal [Sporns 2013]. La notion d'intégration dé-

crit quant à elle le degré de communication qui existe entre les régions fonctionnellement ségréguées [Sporns 2013].

Plusieurs réseaux fonctionnels à large échelle sont décrits dans la littérature : le réseau du mode par défaut (DMN pour "Default Mode Network"), le réseau salient (SN pour "Salience Network"), le réseau de l'attention (ventral/dorsal), le réseau frontopariétal (FPN pour "Frontoparietal Network"), le réseau somatomoteur (SMN pour "Sensorimotor Network") (Figure 1.9) [Hohenfeld 2018]. Le DMN, qui est un des réseaux d'intérêt dans le cadre de la recherche sur la MA [Hohenfeld 2018], est composé de plusieurs régions comprenant notamment le PCC, le précuneus, le cortex préfrontal médial, le lobule pariétal inférieur et une partie latérale du lobe temporal [Buckner 2008].

Il est important de noter que bien que les réseaux fonctionnels soient reproductibles à plusieurs intervalles de temps au sein d'une même population [Zuo 2010, Damoiseaux 2006], et qu'une similarité existe entre les réseaux à grande échelle proposés par différents atlas fonctionnels dans la littérature [Doucet 2019], des différences existent entre les études. Tout d'abord, les réseaux fournis par différents atlas dans la littérature peuvent être définis à différentes échelles spatiales, c'est-à-dire à de multiples niveaux de granularité (p. ex. un atlas peut comporter 7 [Thomas Yeo 2011] ou 23 réseaux [Doucet 2011]). On observe différentes échelles d'organisation des réseaux fonctionnels et il n'existe pas un niveau de granularité optimal pour les étudier [Uddin 2019]. Ces différents niveaux de parcellisation sont une source de variabilité entre les différents atlas fonctionnels et les différentes études.

Par ailleurs des paramètres telles que les différences interindividuelles, la méthode utilisée pour traiter les données d'IRMf de repos et pour obtenir une parcellisation du cerveau en réseaux ou encore le nombre d'images utilisées pour générer ces réseaux peuvent participer à cette variabilité : en moyenne, moins de 50% de chevauchement pour des réseaux nommés de manière identiques entre 6 atlas communément utilisés est observé [Doucet 2019]. Plusieurs initiatives visent à homogénéiser l'étude des réseaux fonctionnels, en essayant par exemple de normaliser leur nomenclature, qui est variable [Uddin 2019], ou en proposant des atlas consensuels [Doucet 2019]. Une variabilité dans la définition des réseaux persiste néanmoins.

Méthodes d'analyse des données d'IRM fonctionnelle de repos

Différentes approches peuvent être envisagées sur les données d'IRMf de repos. Une partie des approches sont qualifiées de "voxel-wise" car elles fournissent des cartes contenant des mesures issues du signal BOLD pour chaque voxel de l'image. On peut citer parmi ces méthodes l'analyse seed-à-voxel, l'ICA ("Independent Component Analysis"), la méthode d'analyse de l'amplitude des fluctuations basse fréquence (ALFF pour "Amplitude of Low Frequency Fluctuations ") et l'analyse de l'homogénéité régionale (ReHo pour

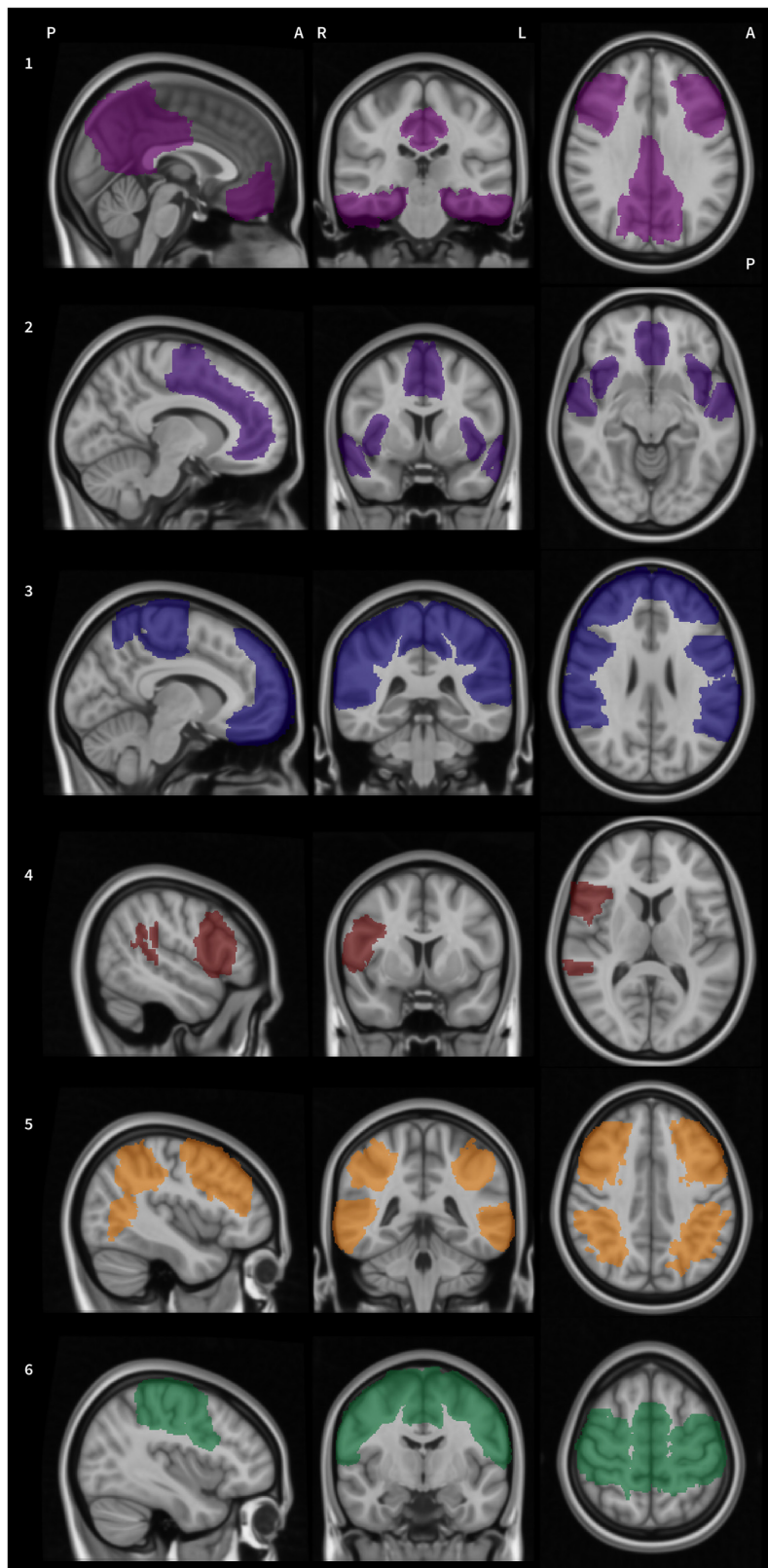


FIGURE 1.9 – Visualisation des réseaux fonctionnels. D’après [Hohenfeld 2018]. Plusieurs réseaux sont observés 1) le réseau du mode par défaut, 2) le réseau salient, 3) le réseau frontopariétal, 4) le réseau de l’attention ventral, 5) le réseau de l’attention dorsal, 6) le réseau sensorimoteur.

"Regional Homogeneity") (Figure 1.10).

L'analyse seed-à-voxel consiste à étudier la connectivité d'une région source ("seed") avec l'ensemble des voxels du cerveau. Un décours temporel du signal BOLD représentatif de la région source, en général la moyenne des décours temporels des voxels qui la composent, est extrait, puis la connectivité entre ce décours et celui de chaque voxel est calculée. La carte du cerveau, contenant pour chaque voxel une valeur de connectivité, peut ensuite être utilisée dans des comparaisons statistiques. Ce type d'analyse est très dépendant de la définition de la région source. Contrairement à l'analyse seed-à-voxel, l'ICA est une méthode sans a priori. Elle décompose le signal à partir des données en composantes spatialement indépendantes qui forment les différents réseaux fonctionnels. L'ICA est souvent utilisée sur les données d'un ensemble de sujets pour extraire les réseaux, on parle alors d'ICA "de groupe". Cette extraction des réseaux à l'échelle du groupe peut être couplée à une autre méthode appelée "dual regression". Cette méthode permet d'obtenir une carte des réseaux, ainsi que leurs décours temporels, spécifiques à chaque sujet [Smitha 2017]. Ces cartes individuelles sont utilisées afin de réaliser des comparaisons statistiques sur, par exemple, la forme des réseaux [Smitha 2017].

Contrairement aux précédentes méthodes qui s'intéressent à des mesures de connectivité entre des régions qui peuvent être spatialement distantes, la méthode ReHo s'intéresse elle à la connectivité fonctionnelle de manière locale. Elle permet de calculer pour chaque voxel le degré de similarité de son décours temporel avec ceux de ses voisins, en utilisant par exemple le coefficient de concordance de Kendall [Zang 2004]. Les cartes de connectivité obtenues avec la méthode de ReHo peuvent ensuite être utilisées pour des comparaisons statistiques. Outre ces méthodes, la méthode ALFF permet, elle, d'évaluer l'amplitude des fluctuations basses-fréquence (ALFF) du signal BOLD [Yang 2007]. Pour chaque voxel de l'image, la racine carré du spectre de puissance dans la gamme basse-fréquence est calculée et la carte d'ALFF résultante est utilisée pour des analyses statistiques.

D'autres méthodes permettent de compléter les méthodes décrites ci-dessus. Ces méthodes se basent sur le regroupement de plusieurs voxels en régions qu'on peut qualifier de nœuds (Figure 1.10). Ces nœuds peuvent être définis à partir des régions fournies par des atlas existant dans la littérature ou encore à partir des réseaux extraits de l'ICA de groupe. Une fois l'ensemble des nœuds définis, le décours temporel représentatif de chaque nœud est extrait et les mesures de connectivité sont calculées entre chaque paire de nœuds : on obtient alors une matrice de connectivité. Des comparaisons statistiques peuvent être appliquées sur l'ensemble des valeurs de connectivité entre chaque paire de nœuds. Une approche standard consiste à effectuer des comparaisons statistiques univariées sur l'ensemble des valeurs de connectivité tout en adoptant une méthode de correction adaptée pour les tests multiples. Il est cependant possible d'obtenir des mesures plus globales sur l'ensemble des nœuds grâce à l'utilisation de métriques issues de la théorie des graphes [Wang 2010]. Ces mesures sont obtenues après avoir appliqué un seuil sur la matrice de connectivité et permettent d'étudier l'organisation topologique des réseaux. Les mesures et notions associées à la théorie des graphes sont décrites dans le Tableau 1.5.

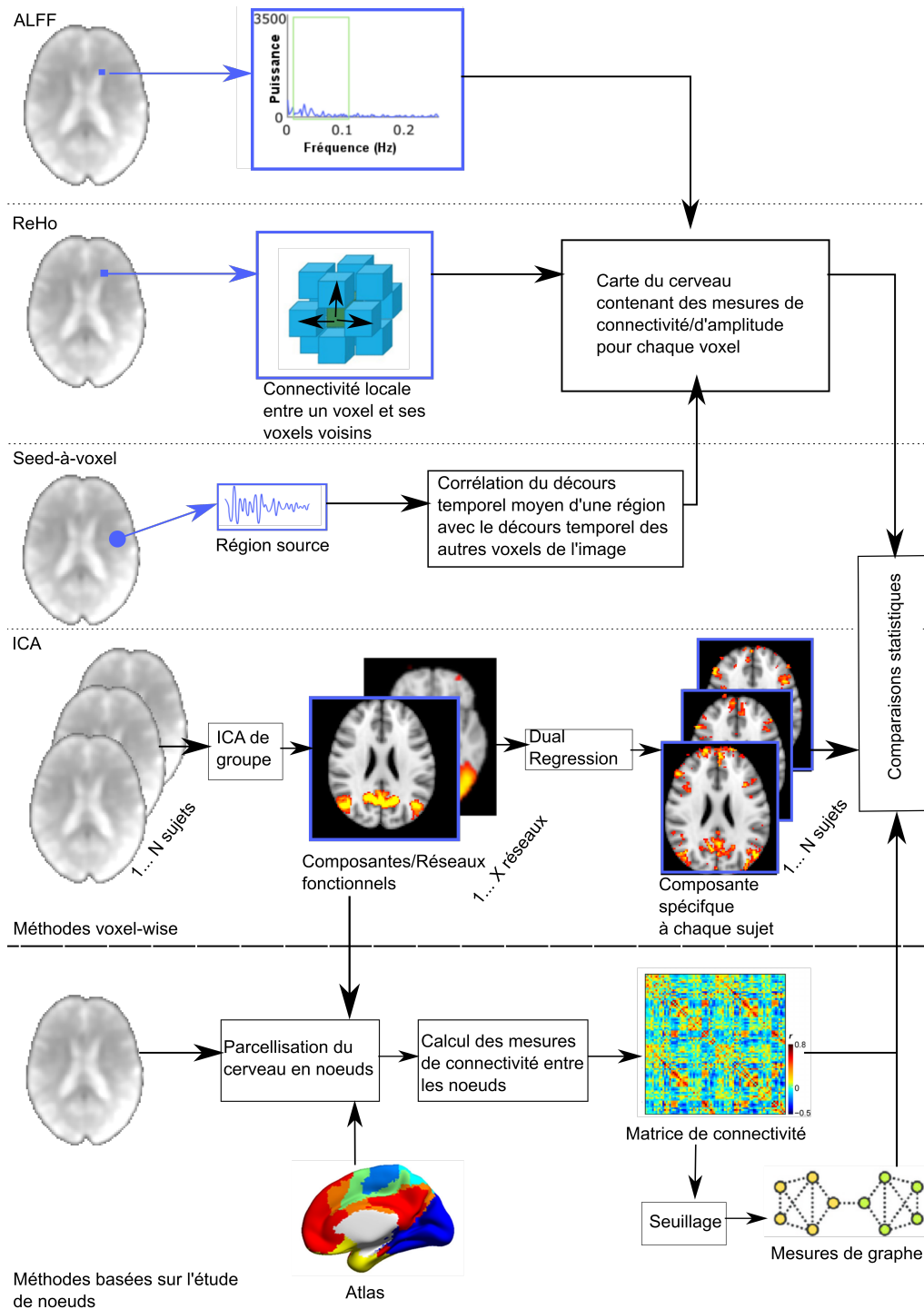


FIGURE 1.10 – Méthodes disponibles pour analyser les données d’IRMf de repos. Adapté d’après [Bijsterbosch 2017, Larabi 2021, Doucet 2019, Shen 2012, Uehara 2014]

Ces méthodes peuvent être classifiées en méthodes “voxel-wise”, pour lesquelles on obtient des cartes contenant des mesures issues du signal BOLD pour chaque voxel de l’image, ou en méthode basées sur des noeuds, qui regroupent les voxels en région d’intérêt (noeuds).

Tableau 1.5 – Mesures et notions associées à la théorie des graphes et utilisées pour caractériser la topologie des réseaux fonctionnels. D'après [Bullmore 2009, Geerligs 2015].

Degré d'un noeud	Nombre de connexions qui lui sont incidentes.
Assortativité	Corrélation entre les degrés de nœuds connectés. Une assortativité positive indique que les nœuds avec un degré important sont connectés entre eux.
Coefficient de clustering	Nombre de connexions qui existent entre les plus proches voisins d'un nœud par rapport au nombre maximum de connexions possible.
Longueur d'un chemin/ Efficacité	Longueur d'un chemin : nombre minimum d'arêtes qui séparent deux nœuds. L'efficacité est inversement proportionnelle à la longueur du chemin.
Densité de connexions	Nombre d'arêtes dans un graphe rapporté au nombre total d'arêtes possibles
Centralité d'un noeud	Quantifie l'importance d'un nœud au sein d'un réseau.
Modularité	Mesure de la division du graphe en modules avec un grand nombre de connexions intra-modules et un nombre minimal de connexions inter-modules.

Les méthodes décrites ci-avant sont des méthodes communément employées pour analyser les données d'IRMf de repos mais ne constituent pas l'intégralité des méthodes existantes dans ce domaine. Elles sont notamment centrées sur l'étude de la connectivité fonctionnelle et il est important de préciser que des méthodes comme la méthode DCM ("Dynamic Causal Modelling") permette d'étudier plutôt la connectivité effective [Friston 2003]. Par ailleurs, elles considèrent que la connectivité des réseaux est stable dans le temps. D'autres méthodes, qui ne sont pas décrites ici, s'intéressent à la connectivité dynamique, et examinent l'activité cérébrale sur des fenêtres du décours temporel au lieu de l'examiner dans son ensemble [Filippi 2019].

Caractérisation du continuum la MA par l'IRM fonctionnelle de repos

La connectivité fonctionnelle et les réseaux fonctionnels ne sont pas statiques. Ils peuvent en effet être altérés dans plusieurs contextes liés à l'apprentissage [Tymofiyeva 2021], ou encore à la maladie [Filippi 2019]. Ces modifications sont le reflet de la plasticité cérébrale [Guerra-Carrillo 2014], c'est-à-dire de la capacité du cerveau à modifier son activité en réponse à des stimuli internes ou externes en réorganisant sa structure, son fonctionnement et ses connexions [Mateos-Aparicio 2019]. Cette plasticité cérébrale est mise à l'épreuve lors du vieillissement sain ou pathologique dans le cadre de la MA.

Plusieurs études se sont penchées sur l'analyse de la connectivité fonctionnelle dans le cadre du vieillissement ou du continuum de la MA. Il est intéressant de noter que nombre d'entre elles se focalisent sur l'analyse du DMN [Jockwitz 2021, Badhwar 2017], qui est un réseau associé à plusieurs aspects de la cognition orientée vers soi, tels que la mémoire épisodique, la théorie de l'esprit, l'auto-évaluation et l'introspection [Buckner 2008], et

dont l'activité augmente en dehors de l'exécution d'une tâche [delEtoile 2017].

Chez les personnes âgées en bonne santé, la connectivité intra-réseau du DMN est diminuée [Andrews-Hanna 2007, Geerligs 2015, Hafkemeijer 2012, Grady 2016, Sambataro 2010, Ng 2016, Mowinckel 2012]. Cette altération de la connectivité est notamment observée entre les régions postérieures et antérieures du réseau et est associée à un déclin cognitif [Andrews-Hanna 2007, Vidal-Pineiro 2014]. Plusieurs études rapportent qu'à l'instar du DMN, la connectivité des réseaux salient et exécutif (également appelé réseau frontopariétal [Moszczynski 2017]) est diminuée chez des personnes âgées tandis que les résultats restent plus hétérogènes pour les réseaux dit "primaires" (c-à-d. le réseau visuel, auditif ou somatomoteur) [Jockwitz 2021]. Des études se focalisant sur la topographie des réseaux rapportent qu'à une échelle globale les réseaux perdent en modularité et que leur efficacité locale est réduite [Geerligs 2015, Song 2014].

Il a également été rapporté que la connectivité inter-réseaux augmentent avec l'âge en parallèle d'une diminution de la connectivité intra-réseaux (Figure 1.11) [Betzel 2014, Geerligs 2015]. Les réseaux ont ainsi tendance à être moins ségrégués durant le vieillissement : la connectivité en leur sein est diminuée tandis que leurs liens sont parfois renforcés. Ce phénomène peut refléter soit une dédifférenciation des réseaux, c'est-à-dire une perte de leur spécificité fonctionnelle, soit un mécanisme de compensation visant à augmenter l'intégration des réseaux afin de maintenir des fonctions cognitives stables [Jockwitz 2021]. Il est intéressant de noter que la plupart des observations décrites dans la littérature proviennent d'études transversales qui rapportent des différences de connectivité entre des personnes âgées et des personnes plus jeunes, et qu'on dispose encore assez peu d'études longitudinales sur l'évolution de la connectivité au cours du vieillissement [Jockwitz 2021].

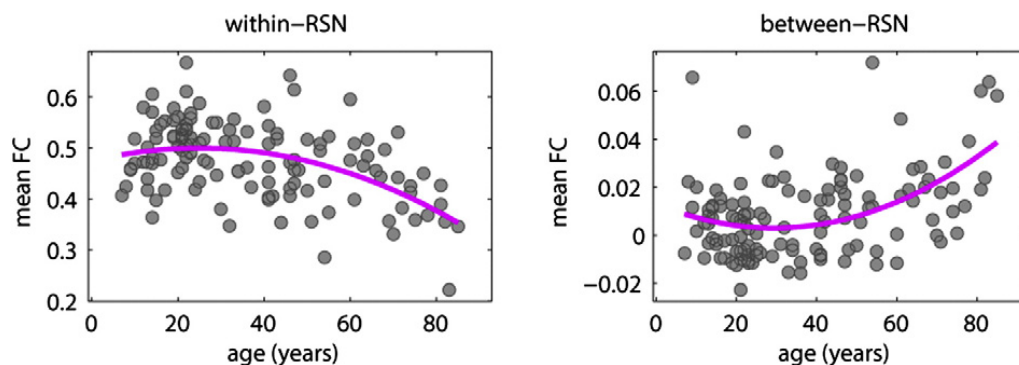


FIGURE 1.11 – Évolution de la connectivité moyenne intra et inter réseaux en fonction de l'âge. D'après [Betzel 2014].

Cette évolution est issue d'une analyse transversale sur $N=126$ sujets. Within-RSN : connectivité intra-réseaux. Between-RSN : connectivité inter-réseaux.

Une réorganisation des réseaux est également observée à divers stades du continuum de la MA. On observe par exemple que la modularité des réseaux est réduite pour des participants ne présentant pas de déclin cognitif mais des biomarqueurs de la MA (pathologie amyloïde, marqueurs anormaux LCR, volume hippocampique réduit) et que la réduction

de cette modularité se poursuit le long du continuum de la MA [Brier 2014]. Chez des personnes SCD, qui peuvent présenter un état précoce de la MA, plusieurs modifications de la connectivité fonctionnelle sont observées [Wang 2020]. Les différences rapportées sont cependant hétérogènes : on note dans le cas notamment du DMN une diminution [Yasuno 2015, Wang 2013a, Viviano 2019] ou une augmentation de la connectivité fonctionnelle [Hafkemeijer 2013, Verfaillie 2018, Kawagoe 2019]. Ces différents résultats ne sont pourtant pas forcément incompatibles et peuvent être le reflet d'une hétérogénéité de la progression du déclin cognitif entre les populations des différentes études [Viviano 2020]. Un modèle proposé par Viviano et al., basé sur des études transversales comparant la connectivité de personnes SCD à celle de personnes âgées en bonne santé, suppose que les personnes SCD auraient une évolution non-linéaire de la connectivité fonctionnelle (Figure 1.12) [Viviano 2020]. Au début de la phase de déclin, la connectivité fonctionnelle augmenterait : cette augmentation pourrait être le résultat d'un mécanisme de compensation ou de la propagation d'un signal bruité issu du dysfonctionnement des réseaux. Elle serait suivie par une deuxième phase, plus tardive de diminution, qui refléterait l'incapacité croissante des réseaux à transmettre de l'information. Il est par ailleurs important de noter que l'hétérogénéité présente au sein des participants SCD - tous les participants ne développeront pas nécessairement la MA - est peut-être responsable de la diversité des résultats. Plus d'études, notamment des études longitudinales, sont nécessaires afin d'élucider les modifications de la connectivité fonctionnelle liées au SCD, et d'élargir le champ de recherche à des réseaux autre que le DMN [Viviano 2020].

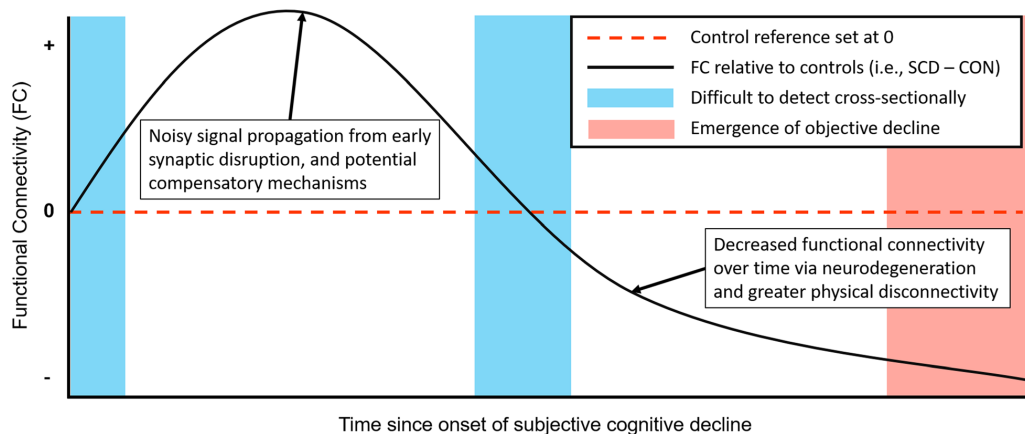


FIGURE 1.12 – Évolution de la connectivité fonctionnelle chez des personnes SCD en fonction du temps écoulé depuis l'apparition du déclin cognitif subjectif. D'après [Viviano 2020].

Ce modèle est basé sur des analyses transversales de la connectivité (FC) du DMN et des régions du lobe temporal médian chez des personnes SCD en comparaison à des sujets contrôles. On observe une première phase d'augmentation de la connectivité, causée par un signal bruité ou des mécanismes de compensation, suivie d'une phase de diminution, due à l'avancée des processus neurodégénératifs, qui amène à une phase de déclin objectif (zone rouge). Les différences de connectivité entre personnes SCD et contrôles peuvent être difficiles à détecter en raison de cette évolution non linéaire (zones bleues).

On retrouve pour les personnes atteintes de la MA, ainsi que parfois chez des personnes MCI, une diminution de la connectivité du DMN [Joo 2016, Badhwar 2017]. Une revue de Eyler et al. avance notamment que la diminution de la connectivité du PCC pourrait

être un biomarqueur précoce de la MA chez des personnes MCI [Eyler 2019]. Les observations rapportées sur la connectivité du DMN chez des personnes MCI restent cependant variables entre les études [Eyler 2019]. Plusieurs facteurs peuvent être responsables de cette variabilité. Tout d’abord, de même que pour les personnes SCD, il est possible que l’évolution de la connectivité chez des personnes MCI ne soit pas linéaire, et que les participants des différentes études n’aient pas atteint le même stade d’évolution [Eyler 2019]. Par ailleurs les participants MCI forment une ensemble hétérogène et peuvent notamment présenter des différences sur le framework AT(N) : une différence entre leurs profils AT(N) est peut-être à l’origine de l’hétérogénéité observée sur la connectivité fonctionnelle [Eyler 2019].

Pour les patients atteints de la MA, on observe une diminution de la connectivité du DMN, notamment dans les régions postérieures du réseau [Greicius 2004, Zhou 2008, Wang 2006, Zhou 2010]. Le DMN est un réseau d’intérêt dans l’étude de la MA, car plusieurs des régions qui le composent présentent des caractéristiques liées à la maladie. On observe notamment qu’un hypométabolisme dans la région du PCC est associé à une conversion du stade MCI vers la MA [Kato 2016] et que des plaques amyloïde s’accumulent à un stade précoce de la MA dans plusieurs régions du réseau [Palmqvist 2017]. Au début de la maladie, la connectivité du DMN pour les régions antérieures et ventrales est plus élevée que chez des sujets âgés en bonne santé [Damoiseaux 2012]. Cependant, au fur et à mesure que la maladie progresse la connectivité se détériore pour ces régions et de manière générale pour le DMN [Damoiseaux 2012]. La connectivité du DMN est un bon marqueur de déclin : elle est corrélée avec le déclin de la mémoire observé durant la MA [Bayram 2018]. Les différences de connectivité sur d’autres réseaux tels que les réseaux salient et exécutif, que ce soit pour des participants MCI ou atteints de la MA, apparaissent moins consistantes [Joo 2016, Hohenfeld 2018].

Reproductibilité des mesures issues de l’IRMf de repos et avantages présentés par la technique

L’IRMf de repos est une méthode non-intrusive permettant de caractériser l’activité cérébrale dans différents contextes. On peut cependant s’interroger sur la fiabilité de cette méthode pour caractériser l’évolution longitudinale de l’activité cérébrale. Plusieurs études rapportent une reproductibilité modérée ou forte des réseaux ainsi que des mesures dérivées de données d’IRMf de repos sur des cohortes de personnes scannées à différents intervalles de temps [Shehzad 2009, Guo 2012, Song 2012, Blautzik 2013, Choe 2015, Buimer 2020]. Il est intéressant de noter qu’une récente méta-analyse de Noble et al. rapporte pourtant en moyenne un niveau de reproductibilité faible des mesures de connectivité fonctionnelle univariées [Noble 2019]. Cette méta-analyse évalue toutefois la reproductibilité de la connectivité entre plusieurs paires de régions de manière univariée, et ne prend pas en compte la connectivité fonctionnelle sur les différents réseaux dans son ensemble. Les auteurs précisent ainsi que la reproductibilité de mesures dérivées de l’IRMf de re-

pos est fortement augmentée pour des mesures globales et multivariées, et suggèrent que l'étude de connectivité sur l'entièreté du cerveau ne se résume pas à l'étude des connexions individuelles [Noble 2019].

L'utilisation de l'IRMf de repos présente plusieurs avantages dans l'étude longitudinale de l'activité cérébrale. Tout d'abord, à l'inverse de l'IRMf de tâche, elle s'affranchit de l'exécution de tâches parfois complexes, et ne demande pas une attention ou une exécution particulière de la part du sujet, ce qui est d'autant plus approprié pour des personnes présentant par exemple des troubles cognitifs. Elle dispose également d'un large panel de stratégies d'analyse, qui peuvent rendre la littérature complexe mais qui l'enrichissent également. C'est par ailleurs une méthode non-intrusive pour le sujet, et qui ne nécessite pas d'équipement supplémentaire au scanner IRM. Enfin l'IRMf est une méthode pour laquelle on détecte des altérations dans des phases précoces de la MA [Sheline 2013]. Ces altérations précèdent notamment des changements liés à la structure du cerveau [Sheline 2013]. L'IRMf de repos est donc une technique d'intérêt pour caractériser les phases précoces de la MA (Figure 1.13).

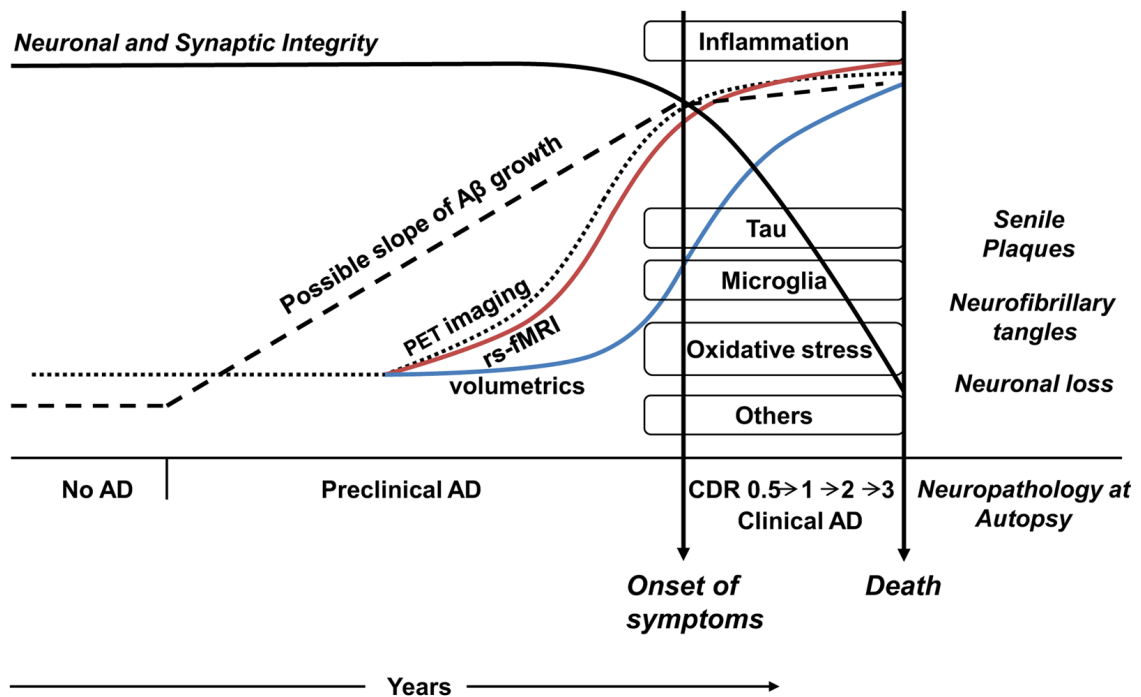


FIGURE 1.13 – Modèle d'évolution de marqueurs d'imagerie et physiopathologiques de la MA. D'après [Sheline 2013].

On observe très tôt l'accumulation progressive d'amyloïde (courbe traits pointillés). La détection de plaques amyloïdes par la TEP (courbe points pointillés) ainsi que les altérations de la connectivité fonctionnelle (courbe rouge) débutent plus tard dans la phase préclinique. Elles sont suivies par des altérations de la structure du cerveau (courbe bleue) qui s'aggravent dans la phase clinique de la MA. L'évolution de la protéine tau, de l'inflammation, de l'activation de la microglie, du stress oxydatif et d'autres mécanismes débute dans la phase préclinique et s'accroît dans la phase clinique à mesure que les symptômes s'aggravent.

L'utilisation de l'imagerie cérébrale met en évidence la complexité des mécanismes impliqués dans la MA. Malgré cette complexité, le caractère modifiable de certains facteurs

de risque de la MA nous laisse espérer que des interventions préventives ciblant les facteurs de risque de la MA peuvent parvenir à enrayer la progression de la maladie.

1.3 Impact de stratégies de prévention

La possibilité de pouvoir contrer ou ralentir l'apparition de la MA en influant sur des facteurs de risque a encouragé la création d'essais cliniques centrés sur la prévention [EPD Study Group 2019, Phillips 2021, Thams 2020]. Les moyens de prévention primaire utilisés dans ces essais sont multiples. Nous décrivons ci-après un sous-ensemble d'études centrées sur l'exercice physique, l'entraînement cognitif et la nutrition. Ces domaines d'interventions ne représentent pas l'intégralité des méthodes de prévention existantes, mais couvrent un large panel d'études réalisées dans le domaine de la prévention.

1.3.1 Exercice physique

Plusieurs observations amènent à penser que l'exercice physique pourrait être une méthode de prévention efficace. On rapporte en effet que l'activité physique est associée à plusieurs mécanismes biologiques bénéfiques pour le cerveau. Tout d'abord, elle améliore la plasticité neuronale en augmentant entre autre la production de facteurs neurotrophiques, tels que le facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF pour Brain-Derived Neurotrophic Factor) [Erickson 2011, Coelho 2014, De la Rosa 2019] ou l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [Cotman 2007]. Elle a également un effet protecteur contre l'atrophie, notamment au niveau de l'hippocampe [Domingos 2021]. Cette protection est d'ailleurs partiellement associée à la production de BDNF [Erickson 2012].

L'activité physique agit également sur plusieurs facteurs vasculaires. Elle augmente le débit sanguin cérébral, qui est notamment diminué chez des patients touchés par la MA [Tarumi 2018], atténue l'hypertension [Lopes 2018] et réduit le risque d'accident vasculaire [Hafez 2021]. Elle est par ailleurs associée à une diminution de la charge amyloïde [Liang 2010, Stillman 2017], à une réduction de l'inflammation [Yu 2009, Reuben 2003, Colbert 2004, Wannamethee 2002] et à une amélioration du système immunitaire chez des personnes âgées [Sellami 2018]. Enfin, elle est efficace d'un point de vue plus général pour lutter contre le diabète [Cadore 2015] et la dépression [Kvam 2016] qui sont des facteurs de risques de la MA.

Dans le cadre d'interventions préventives, l'activité physique est contrôlée et structurée sous la forme d'exercices. Différents types d'exercices peuvent être appliqués (p. ex. exercices d'aérobic, exercices de renforcement musculaire, exercices de balance/posture), et la durée ou encore la fréquence de ces exercices peuvent varier. Des recommandations visant à maximiser les effets de l'exercice physique existent. L'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande en 2019 aux personnes âgées de plus de 65 ans de faire au moins chaque semaine 150 minutes d'exercice d'aérobic de manière modérée ou 75 minutes de manière plus intense, et d'ajouter à cela un travail de renforcement musculaire d'au

moins deux jours par semaine [World Health Organization 2019].

Plusieurs méta-analyses rapportent que l'exercice physique améliore la cognition générale (principalement évaluée à l'aide du score MMSE ou de l'échelle d'évaluation cognitive de la maladie d'Alzheimer (ADAS-COG pour Alzheimer's Disease Assessment Scale Alzheimer's-cognitive subscale)) pour des patients MCI [Pisani 2021, Zhou 2020] ou atteints par la MA [Zhou 2022, López-Ortiz 2021, Pisani 2021, Jia 2019]. La mémoire, les fonctions exécutives, le langage, et les capacités visuo-spatiales de patients MCI sont également améliorées suite à une intervention basée sur l'exercice physique [Zhou 2020]. Enfin, l'activité physique est associée à une diminution du risque de développer des troubles cognitifs légers [Yoneda 2021], ainsi qu'à une diminution du risque de développer la MA [Santos-Lozano 2016].

1.3.2 Entraînement cognitif

Outre l'exercice, l'entraînement cognitif est également très étudié dans le cadre de la prévention.

On définit comme entraînement cognitif un ensemble de tâches supervisées ayant pour but d'améliorer une ou plusieurs fonctions cognitives telles que la mémoire ou le langage [Clare 2004]. On différencie l'entraînement cognitif de la stimulation cognitive et de la réhabilitation cognitive. La stimulation cognitive vise à maintenir ou à améliorer la fonction cognitive ou sociale dans un domaine donné à travers des activités sociales et des discussions de groupes [Wang 2022]. La réhabilitation cognitive vise, elle, à améliorer le fonctionnement du patient dans la vie quotidienne, en améliorant par exemple l'apprentissage ou le réapprentissage d'informations importantes, et en maintenant cet apprentissage dans le temps sous la direction des membres de la famille et/ou de professionnels de la santé [Wang 2022]. De tels efforts aident les personnes âgées à obtenir ou à maintenir un fonctionnement optimal en utilisant une approche individualisée [Wang 2022].

Il a été suggéré qu'une stimulation cognitive telle que la participation à des activités cognitives de loisir (p. ex. les mots-croisés) protégerait de la MA, car ces activités pourraient stimuler la réserve cognitive [Stern 2010]. La réserve cognitive est un concept général qui veut que certains facteurs individuels tels que le quotient intellectuel (QI), le niveau d'éducation ou la réussite professionnelle crée une réserve permettant de faire face à la MA et de retarder l'apparition des premiers signes cliniques [Scarmeas 2003]. Cette réserve cognitive peut se manifester sous la forme d'une réserve ou d'une compensation neurale [Stern 2009]. La réserve neurale correspond à la capacité, mais également à l'efficacité et à la flexibilité, d'un individu à mobiliser ses ressources cérébrales pour effectuer une tâche cognitive [Stern 2009]. La compensation neurale consiste elle en la capacité à compenser les perturbations liées à l'âge ou aux pathologies, et à maintenir une performance cognitive normale, en recrutant des structures ou des réseaux cérébraux qui ne sont

normalement pas utilisés chez des personnes plus jeunes ou en bonne santé [Stern 2009].

Si la stimulation cognitive protège contre la MA, on peut supposer que l'entraînement cognitif est également un moyen efficace de lutter contre la maladie et qu'il permet de ralentir le déclin cognitif. Plusieurs travaux de méta-analyses rapportent un effet de l'entraînement cognitif sur la fonction cognitive. L'entraînement cognitif est associé à une amélioration de la cognition chez des patients MCI [Liang 2019], ou atteints de démence [García-Casal 2017]. On observe également une amélioration de la mémoire, de l'attention et de l'apprentissage chez des patients MCI ou atteints par la MA suite à un entraînement cognitif [Hill 2017]. De même, la mémoire de personnes SCD est améliorée suite à un entraînement cognitif [Sheng 2020].

1.3.3 Nutrition

La nutrition est également au cœur de nombreux essais cliniques centrés sur la prévention. Plusieurs études évaluent l'utilité de différents nutriments ou régimes pour ralentir le déclin cognitif ou prévenir la MA [Gutierrez 2021]. Une récente revue de Gutierrez et al. recense un ensemble non exhaustif de suppléments alimentaires ou régimes étudiés dans le cadre de la prévention chez des adultes avec ou sans troubles cognitifs. On retrouve parmi ces suppléments alimentaires ou régimes : des protéines et acides aminés, des vitamines, des polyphénols, des acides gras polyinsaturés (p. ex. oméga-3), le régime "méditerranéen" [Davis 2015], le régime "Dietary Approaches to Stopping Hypertension" (DASH) ou encore les recommandations alimentaires finlandaises [Gutierrez 2021].

Ces nutriments ont un effet sur différents phénomènes associés à la MA. Des peptides tels que l'ansérine ou la carnosine présentent ainsi des effets anti-inflammatoires, et sont des antioxydants [Hipkiss 2007, Boldyrev 2013]. En outre, d'autres peptides tels que les lactotripeptides améliorent le fonctionnement du système cardiovasculaire [Yoshizawa 2010, Nakamura 1995].

La prise de vitamine présente également des effets bénéfiques. On observe une association entre une carence en vitamine D et la présence de maladies cardiovasculaires, l'hypertension, ou encore le diabète de type II [Meehan 2014]. De même, une déficience en vitamine B au cours du vieillissement augmente le risque de développer des maladies cardiovasculaires, et est également lié à de l'inflammation et à un dysfonctionnement du système immunitaire [Mikkelsen 2018].

Les polyphénols peuvent eux réduire l'inflammation, le déséquilibre de l'homéostasie et le stress oxydatif [Rossi 2008]. Enfin, les oméga-3 possèdent de multiples effets bénéfiques (Figure 1.14). On leur attribue des propriétés antioxydantes [Oppedisano 2020], anti-inflammatoires [Calder 2017] et neurotrophiques [Paduchová 2021, Pawelczyk 2019, Zugno 2015]. Ils sont également associés à une amélioration de la fonction cardiovasculaire et la fonction immunitaire des personnes âgées [Molfino 2014]. Il a par ailleurs été suggéré qu'ils puissent réduire la charge amyloïde [Lim 2005, Yan 2020, Hjorth 2013].

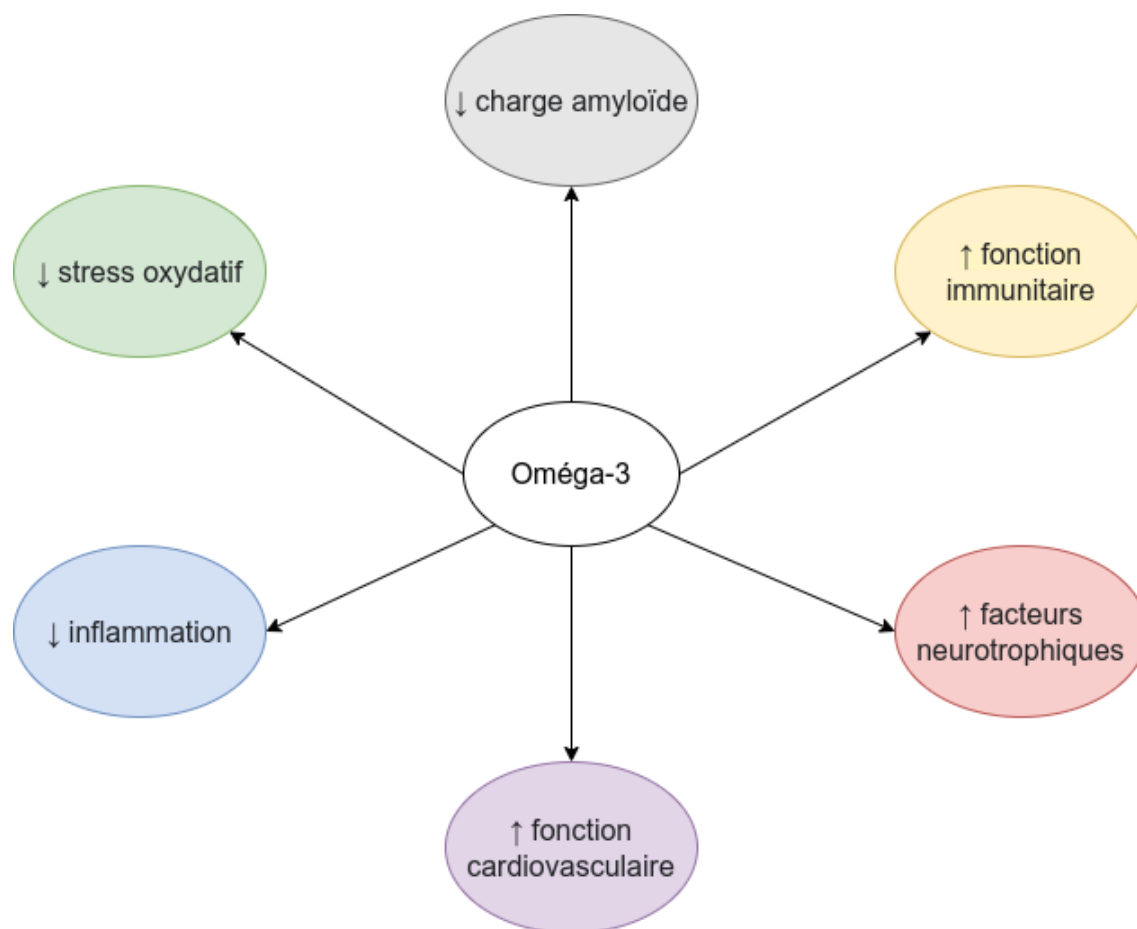


FIGURE 1.14 – Effets bénéfiques associés aux oméga-3.

Outre ces nutriments, différents régimes présentent également de nombreux effets bénéfiques pour le cerveau. Un des régimes très étudié dans le cadre de la prévention est le régime dit méditerranéen qui repose sur une forte consommation d'huile d'olive, de légumes, de fruits, de céréales, de noix et de légumineuses, associée à une consommation modérée de poisson ou de viande, de produits laitiers et de vin rouge et à une faible consommation d'œufs et de sucreries [Davis 2015]. Ce régime est efficace contre le stress oxydatif, l'inflammation, l'apparition et la progression de maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 [Siervo 2021], et limite le dérèglement du système immunitaire [Mazza 2021]. Le régime DASH est également très étudié dans le cadre de la prévention. Ce régime vise à réduire la pression artérielle grâce à une consommation en aliments faibles en matières grasses, en acides gras saturés, en cholestérol et en sodium, et riches en potassium, calcium, magnésium, fibres et protéines [Campbell 2017]. Il permet d'améliorer la fonction vasculaire [Abbatecola 2018] et a également un effet anti-inflammatoire [McGrattan 2019].

Bien que cette description ne recense pas l'ensemble des nutriments ou des régimes existants, ni l'intégralité de leurs effets, elle montre que la nutrition est un facteur intéressant dans le cadre de la prévention, car elle peut influencer sur plusieurs processus associés à la MA. Par ailleurs, les études de prévention basées sur la nutrition présentent plusieurs

avantages : elles sont généralement faciles à mettre en place, acceptées par les patients, et présentent rarement des effets indésirables [Swaminathan 2014].

Plusieurs travaux de revues ou méta-analyse rapportent un effet d'interventions basés sur la nutrition sur la fonction cognitive de personnes âgées et atteintes ou non de troubles cognitifs. Une revue sur un ensemble de 61 études met en évidence les effets de différents régimes ou nutriments sur la cognition de personnes âgées avec ou sans troubles cognitifs [Gutierrez 2021]. Cette observation est particulièrement vérifiée pour le régime méditerranéen [Gutierrez 2021], qui est aussi associé à une diminution du risque d'apparition de troubles cognitifs légers et de la MA [García-Casares 2021]. D'autres travaux de méta-analyses rapportent un effet de nutriments tels que la vitamine B, la carnosine ou l'ansérine sur la cognition d'adultes avec ou sans troubles cognitifs [Caruso 2021, Gil Martínez 2022]. Plusieurs études suggèrent également que la supplémentation en oméga-3 peut avoir un effet bénéfique sur la cognition durant le vieillissement [Marti del Moral 2019]. Il est par ailleurs envisageable qu'elle puisse réduire le risque de démence [Melo van Lent 2021, Thomas 2021].

1.3.4 Interventions multidomaines

Un quatrième type d'intervention mis en place plus récemment dans le domaine de la prévention est celui des interventions multidomaines. Les interventions multidomaines combinent différents domaines d'intervention (p. ex. exercice et entraînement cognitif). Elles sont particulièrement intéressantes dans le cadre de la prévention contre la MA, car la MA est multifactorielle et que ces interventions visent à modifier plusieurs facteurs liés à la maladie [Kivipelto 2018]. Une intervention multidomaine suppose que les différents domaines qui la composent ont des effets additifs ou complémentaires sur le cerveau. L'hypothèse a par exemple été émise que l'entraînement cognitif et l'exercice physique seraient complémentaires : l'exercice physique augmenterait le potentiel de neurogenèse et de synaptogenèse tandis que l'exercice cognitif guiderait ces modifications pour induire un changement plastique positif [Bamidis 2014].

En Europe, quatre essais cliniques de grande ampleur sur des interventions multidomaines ont été réalisées [Solomon 2021] : l'étude FINGER ("Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability") [Ngandu 2015], l'étude PreDIVA ("Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care") [van Charante 2016], l'étude MAPT ("Multidomain Alzheimer Preventive Trial") [Andrieu 2017], et l'étude DO-HEALTH [Bischoff-Ferrari 2020] (Tableau 1.6).

Une revue incluant 17 études sur la prévention multidomaine rapporte que les interventions multidomaines ont un effet, bien que faible ou modéré, sur la cognition, la mémoire épisodique et/ou les fonctions exécutives de personnes âgées en bonne santé, SCD ou MCI [Ahn 2021].

Tableau 1.6 – Études préventives multidomaines en Europe.

Étude	Intervention	Durée	Population
FINGER	Conseil nutritionnel, exercice, entraînement cognitif et surveillance des facteurs de risque vasculaires	2 ans	Personnes > 60 ans avec un risque élevé de démence (caractérisé par un score CAIDE ≥ 6)
PreDIVA	Conseil et interventions médicales visant à réguler les facteurs de risques cardiovasculaires	6 ans	Personnes entre 70 et 78 ans
MAPT	Entraînement cognitif, et conseil nutritionnel ou sur l'exercice, associés ou non à la prise d'oméga-3	3 ans	Personnes ≥ 70 ans présentant une plainte spontanée de la mémoire, ou une limitation dans les activités quotidiennes ou une vitesse de marche lente
DO-HEALTH	Consommation de vitamines D et d'oméga-3 combinée à de l'exercice	3 ans	Personnes ≥ 70 ans en bonne santé

Abréviations : CAIDE=Cardiovascular Risk Factors, Ageing and Dementia [Kivipelto 2006]

1.3.5 Interventions préventives : Qui ? Quand ? Comment ?

Plusieurs études montrent que différentes interventions ont un effet sur la cognition de personnes âgées présentant ou non des troubles cognitifs [Liang 2019, Gutierrez 2021, Pisani 2021]. Cependant toutes les études d'interventions ne rapportent pas des résultats probants [Stuckenschneider 2021, Requena 2006, Blumenthal 2019].

Plusieurs éléments peuvent expliquer ce manque d'effet et la disparité observée entre les résultats de différentes études.

Tout d'abord, il est important de déterminer quelle population sera réceptive à l'intervention et quel moment ou stade d'évolution dans le continuum de la MA sera le plus propice pour appliquer l'intervention [Yu 2020]. En effet, des personnes âgées en bonne santé, SCD ou MCI réagiront peut-être différemment à l'intervention. Deux études évaluant l'effet de la vitamine D₃ sur la cognition rapportent par exemple un effet de l'intervention pour des patients MCI [Hu 2018] mais pas pour des femmes âgées ménopausées en bonne santé [Owusu 2019]. Cette différence de résultats pourrait être liée aux différents critères d'inclusion des deux études (MCI versus personnes âgées en bonne santé).

Par ailleurs, un ensemble de facteurs propres aux individus peuvent moduler l'effet des interventions. On note par exemple que les personnes présentant l'allèle APOE ϵ_4 seraient plus réceptives aux effets de l'exercice que des personnes ne présentant pas l'allèle [Colovati 2021]. Les critères d'inclusion des participants lors d'essais cliniques sur la prévention sont ainsi particulièrement importants.

Il apparaît également évident que le résultat d'une étude sera lié à la nature et à la dé-

finition même de l'intervention. Des critères tels que la durée, la fréquence, l'intensité ou le type de l'intervention peuvent expliquer les différences observées entre différentes études. Bien que certains organismes tels que l'OMS visent à établir des recommandations pour la prévention de la MA et à standardiser les interventions [World Health Organization 2019], les conditions optimales à appliquer restent encore méconnues pour de multiples interventions. De nouveaux essais cliniques sont nécessaires pour explorer et vérifier l'effet de différentes interventions sur la MA [Yu 2020].

Certains éléments tels qu'un manque de puissance ou des biais de conception de l'étude peuvent par ailleurs expliquer un manque de résultat. Un élément important dans la conception d'une étude préventive est en outre le choix de la mesure utilisée pour évaluer l'effet de l'intervention. En effet, l'intervention peut influencer certains domaines cognitifs ou processus cérébraux spécifiques, et son effet ne sera pas reflété de la même manière en fonction de la mesure choisie. On peut par exemple envisager dans le cas d'entraînements cognitifs ciblant des domaines particuliers (p. ex. la mémoire) qu'une mesure globale de la cognition mettra plus difficilement en valeur les bénéfices de ces interventions par rapport à des mesures adaptées pour évaluer spécifiquement les domaines ciblés [Huntley 2015]. Les interventions ciblent des populations à différents stades de déclin et il est également important de choisir des mesures suffisamment sensibles pour pouvoir évaluer des changements cognitifs éventuellement précoces [Kivipelto 2018].

La majorité des mesures utilisées pour évaluer l'effet des interventions sont des scores cliniques. Cependant, d'autres types de mesures, comme des biomarqueurs de la MA, peuvent être utilisées. De nombreuses études étudient ainsi l'effet d'une intervention à l'aide de mesures dérivées de l'imagerie cérébrale [Domingos 2021, Haeger 2019, van Balkom 2020]. L'utilisation de l'imagerie cérébrale présente plusieurs avantages. Elle permet un accès à la morphologie et au métabolisme du cerveau, ou encore d'établir le fonctionnement du cerveau par l'analyse de la connectivité fonctionnelle et anatomique. Elle peut ainsi permettre de mieux caractériser les mécanismes précis mis en jeu lors de la prévention (p. ex. on pourra observer que telle intervention a un effet bénéfique sur le cerveau en ralentissant l'atrophie de l'hippocampe). Certaines mesures dérivées de l'imagerie cérébrale sont par ailleurs sensibles à des modifications précédant l'apparition de la MA [Viviano 2020], et sont potentiellement des mesures pertinentes pour évaluer l'effet des interventions à un stade précoce de la maladie.

1.4 Problématique générale et objectifs

Les interventions primaires non-médicamenteuses sont potentiellement efficaces pour contrer le déclin cognitif et l'apparition de la MA. Cependant, les conditions optimales pour maximiser leurs effets ainsi que les mécanismes qui prennent place suite à leur application sont encore méconnus. L'implémentation d'études d'interventions, notamment d'études incluant des mesures dérivées de l'imagerie cérébrale, promet d'apporter de nou-

velles informations quant à ces conditions et mécanismes.

Ce travail de thèse a pour objectif de compléter les connaissances disponibles concernant les études qui évaluent l'effet d'interventions préventives sur des marqueurs d'imagerie cérébrale, en :

- Synthétisant les effets décrits dans la littérature d'interventions préventives évaluées à l'aide de mesures d'imagerie cérébrale,
- Étudiant l'effet d'une intervention multidomaine (entraînement cognitif, et conseils et démonstrations sur l'activité physique et la nutrition) associée ou non à la prise d'oméga-3 (étude MAPT) sur la connectivité fonctionnelle de personnes à risque de développer la MA,
- Étudiant l'effet d'une intervention multidomaine (entraînement cognitif, et conseils et démonstrations sur l'activité physique et la nutrition) associée ou non à la prise d'oméga-3 (étude MAPT) sur l'intégrité de la substance blanche.

Étude I

2.1 Effects of preventive interventions on neuroimaging biomarkers in subjects at-risk to develop Alzheimer's disease : a systematic review.

Les effets d'interventions préventives sur la fonction cognitive ont été évalués par de nombreuses études, et synthétisés dans différentes revues systématiques de la littérature ou méta-analyses. Cependant, il existe un nombre plus réduit de travaux de synthèse concernant les effets des interventions préventives sur des marqueurs issus de l'imagerie cérébrale. Il n'existe pas, à ma connaissance, de travail de synthèse sur des études incluant des personnes à risque de la MA, et évaluant les effets d'interventions préventives multidomaines ou unidomaines (centrées sur l'exercice physique, la nutrition, ou l'entraînement cognitif) sur des données d'imagerie cérébrale.

Ce chapitre a pour objectif d'effectuer ce travail de synthèse. Il vise à :

- décrire l'effet d'interventions multidomaines ou unidomaines (centrées sur l'exercice physique, la nutrition, ou l'entraînement cognitif) sur l'évolution de marqueurs d'imagerie cérébrale,
- déterminer si des régions cérébrales spécifiques sont affectées par ces interventions,
- évaluer si les participants des études réagissent différemment aux interventions en fonction de leur profil cognitif

Cette étude est en cours de révision dans la revue *Frontiers in Aging Neuroscience*.

Effects of preventive interventions on neuroimaging biomarkers in subjects at-risk to develop Alzheimer's disease: a systematic review

Lisa Perus^{1,2,3,4,*}, Germain Busto¹, Jean-François Mangin⁴, Emmanuelle Le Bars³ and Audrey Gabelle^{1,2}

¹ *Memory Resources and Research Center, Department of Neurology, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France.*

² *Institute for Neurosciences of Montpellier INM, Univ Montpellier, INSERM, Montpellier, France.*

³ *Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine, I2FH, Hospital and University of Montpellier, Montpellier, France.*

⁴ *CATI, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Neurospin, Baobab, Gif-sur-Yvette, France.*

Correspondence*:

Germain Busto

germain.busto@chu-montpellier.fr

2 ABSTRACT

3 Alzheimer's Disease (AD) is a multifactorial and complex neurodegenerative disorder. Some
4 modifiable risk factors have been associated with an increased risk of appearance of the disease
5 and/or cognitive decline. Preventive clinical trials aiming at reducing one or combined risk factors
6 have been implemented and their potential effects assessed on cognitive trajectories and on
7 AD biomarkers. However, the effect of interventions on surrogate markers, in particular imaging
8 biomarkers, remains poorly understood.

9 We conducted a review of the literature and analyzed forty-three interventional studies that
10 included physical exercise, nutrition, cognitive training or multidomain interventions, and assessed
11 various brain imaging biomarkers, to determine the effects of preventive interventions on imaging
12 biomarkers for subjects at-risk to develop AD. Deciphering the global and regional brain effect of
13 each and combined interventions will help to better understand the interplay relationship between
14 multimodal interventions, cognition, surrogate brain markers and to better design primary and
15 secondary outcomes for future preventive clinical trials.

16 Those studies were pondered using generally-admitted quality criteria to reveal that interventions
17 may affect the brain of patients with cognitive impairment rather than those without cognitive
18 impairment thus indicating that particular care should be taken when selecting individuals for
19 interventions. Additionally, a majority of the studies concurred on the effect of the interventions
20 and particularly onto the frontal brain areas.

21 **Keywords:** Nutrition, Cognitive training, Physical exercise, Multidomain Intervention, Brain imaging, Alzheimer's disease, Prevention,
22 Biomarkers

23 Abbreviations

24 18F-AV-45, florbetapir; 18F-FDG, 18F-fluorodeoxyglucose; $A\beta$, amyloid-beta; ACC, anterior cingulate cortex; AD,
25 Alzheimer's disease; AHAD, American Heart Association diet; aMCI, amnesic MCI; APOE, apolipoprotein E; ASL, arterial
26 spin labeling; BOLD, blood oxygen level-dependent; CAIDE, Cardiovascular Risk Factors Aging and Incidence of Dementia;
27 CI, cognitive impairment; CBF, cerebral blood flow; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease;
28 CSF, cerebrospinal fluid; CT, cognitive training; DHA, docosahexaenoic acid; DMN, default mode network; DSC, dynamic
29 susceptibility contrast; DTI, diffusion tensor imaging; EPA, eicosapentaenoic acid; FA, fractional anisotropy; FC, Functional
30 connectivity; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; fMRI, functional magnetic resonance imaging; GABA, gamma-
31 aminobutyric acid; Glx, glutamate-glutamine; GM, gray matter; GMV, gray matter; volume; HOA, healthy older adult; HV,
32 hippocampal volume; MCI, mild cognitive impairment; MD, multi-domain; MMKD, modified Mediterranean-ketogenic diet;
33 MMSE, mini mental state examination; MoCA, ; Montreal cognitive assessment; NAA-NAAG, N-acetyl aspartate and N-
34 acetylaspartyl-glutamate; nCI, no cognitive impairment; NMR, nuclear magnetic resonance; PA, Physical activity; PCC, posterior
35 cingulate cortex; PE, physical exercise; PET, positron emission tomography; PFC, prefrontal cortex; rs-fMRI, resting-state
36 functional magnetic resonance imaging; SMC, subjective memory complaints; SMI, subjective memory impairment; SUVR,
37 standard uptake value ratio; t-fMRI, task-based functional magnetic resonance imaging; WHO, World Health Organization;
38 WM, white matter; WMH, white matter hyperintensity; $\omega 3$, omega-3.

1 INTRODUCTION

39 Alzheimer's disease (AD) is a devastating neurodegenerative disorder characterized by a complex and
40 multifactorial pathophysiology. Clinically, the typical form induces episodic memory deficit, progressively
41 associated with language and behavioral troubles and leading to a loss of autonomy Breijyeh and Karaman
42 (2020); DeTure and Dickson (2019); Scheltens et al. (2021). Brain amyloidosis and neurodegenerative
43 processes remain the main therapeutic targets as they occur many years prior to cognitive and clinical
44 symptoms appearance (Makin, 2018; Sperling et al., 2013).

45 Two interventional strategies have been developed, one focusing on drugs targeting specific molecules
46 such as the amyloid-beta ($A\beta$) peptide or Tau protein, and the other focusing on holistic non-specific
47 targets such as epidemiological and/or and exposome risk factors. For the first strategy, Aduhelm has
48 recently been FDA-approved for US AD patients as a specific anti-amyloid drug (Cummings et al., 2021).
49 The readout for other anti-amyloid phase 3 drugs are coming and other Tau, neuroinflammation and
50 APOE4 targets are studied. For the second category, multimodal preventive interventions are promoted by
51 governmental health organizations (WHO) based on epidemiological and interventional clinical trials data
52 (World Health Organization, 2019). Modifiable risk factors such as low education, midlife hypertension,
53 midlife obesity, diabetes, physical activity (PA), smoking or depression have been linked to AD (Norton
54 et al., 2014; Serrano-Pozo and Growdon, 2019). By acting on those risk factors before the apparition of
55 clinical symptoms, one third of AD cases could be potentially reduced with reasonable costs (Livingston
56 et al., 2017).

57 Healthy lifestyles (PA, nutrition, cognitive stimulation...) are associated with lower incidence of AD
58 (Dhana et al., 2020). The amount of PA has clearly been inversely associated with the risk of cognitive
59 decline and AD (Paillard, 2015). Aerobic physical exercise (PE) induces the release of neurotrophic factors
60 and reduces the production of free radicals, both phenomena participating in improving memory and
61 cognitive function while limiting the alteration of specific neuronal populations (Paillard et al., 2015).
62 Nutrition and diet might be significant modifiable risk factors of AD and multiple antioxydants, vitamins,
63 polyphenols, fish or dietary patterns (Japanese, mediterranean) have been reported to decrease the risk of
64 AD (Hu et al., 2013). Cognitive training (CT) seems also very promising (Sitzer et al., 2006) by targeting

65 several domains of cognition such as memory, executive or visuospatial functions (Nguyen et al., 2019).
66 While preventive multimodal interventions for AD including PE (Erickson et al., 2011; López-Ortiz et al.,
67 2021; Zhu et al., 2020), nutrition/diet (Cremonini et al., 2019) or CT (Buschert et al., 2010) have shown
68 promising results, the majority of these trials have small sample sizes and evidences from large single-
69 domain lifestyle interventions (PE, LIFE study [Longitudinal Impact of Fitness and Exercise]; dietary,
70 OPAL study [Older People And n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid]; CT, ACTIVE [Advanced
71 Cognitive Training in Vital Elderly], IHAMS [Iowa Healthy and Active Minds Study]) are limited (Kivipelto
72 et al., 2018).

73 As AD is multifactorial, multi-domains (MD) interventions would be more relevant than individual factors
74 or even have a superadditive effect on clinically meaningful outcomes (Coley et al., 2008; Kivipelto et al.,
75 2018; Scarmeas, 2009). The combination of interventions has been addressed by clinical trials (FINGER,
76 MAPT, PreDIVA) (Ngandu et al., 2015; Richard et al., 2009; Vellas et al., 2014), and different hypotheses
77 have been made about the potential synergistic effects between interventions. For instance, PE could
78 increase the potential for neuro-, synapto- and angiogenesis while CT would guide it to the stimulated brain
79 regions (Bamidis et al., 2014). Nutrition, including omega-3 (ω 3) intake, could fuel structural changes
80 associated with these interventions (Köbe et al., 2016). Interestingly, multimodal interventions seem more
81 effective before clinical symptoms, especially for at-risk of AD populations such as the carriers of the ϵ 4
82 allele of the apolipoprotein E (APOE ϵ 4) (Berkowitz et al., 2018). The primary outcomes to define the
83 efficacy of these interventions are on cognitive performances. The effect on surrogate biomarkers is less
84 described or as exploratory analyses (Rolandi et al., 2016).

85 Thus, we aimed to evaluate the effect of multimodal interventions alone or combined such as PE, CT and
86 nutrition/diet on a large variety of brain imaging outcomes analyzed globally and regionally in participants
87 that may develop AD. We also assessed whether this effect may be dependent on the cognitive status of the
88 population included in the studies.

2 MATERIALS AND METHODS

89 2.1 Studies selection

90 A search of the PUBMED database was performed on May the 17th of 2021. The query included
91 the following terms: ("elderly" OR "frail elderly" OR "risk factors" OR "MCI" OR "alzheimer") AND
92 ("PET" OR "brain imaging" OR "MRI" OR "structural MRI" OR "functional MRI") AND ("training"
93 OR "nutrition" OR "diet" OR "physical activity" OR "cognitive training" OR "cognitive stimulation"
94 OR "exercise"). We selected preventive studies involving older adults susceptible to conversion to AD
95 and evaluated the effect of CT, nutrition/diet, PE or MD interventions on brain imaging outcomes. The
96 participants at risk for AD were defined with either no objective cognitive impairment (nCI) or objective
97 cognitive impairment (CI). For the participants with CI, they could also present positive neuroimaging or
98 cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers.

99 We excluded 1) observational studies, 2) studies including exclusively healthy older adults (HOA) not
100 predisposed to conversion to AD, 3) studies including exclusively patients already diagnosed with AD, 4)
101 studies including populations with additional neurodegenerative diseases or vascular cognitive impairment,
102 5) interventions such as dancing or yoga as they are a complex mix of PE with cognitive processes and
103 social interactions, 6) articles not written in English, 7) studies for which only the abstract was available.
104 Analysis was not restricted to studies including a control for the interventions (i.e. a "placebo" or "sham"
105 intervention), and no additional restriction was applied to the control condition when included (i.e. for two
106 studies evaluating the effect of PE, control condition could either be resistance or balance training). When

107 multiple brain imaging outcomes were evaluated in a study, they were all reported and equally considered.
108 The distinct types of brain imaging data are referred to as imaging “modalities”. Article’s abstract screening
109 was performed by LP and full-text review was performed by GB and LP independently and validated by
110 AG and ELB. Any discrepancy was resolved through discussion until a consensus was obtained.

111 2.2 Criteria used to assess the quality of selected studies

112 Multiple criteria were used to evaluate and compare the relative quality of the studies included. Part of
113 these criteria are listed as the first thirteen items of Table 1 and were previously defined by Pitkälä and
114 colleagues (Pitkälä et al., 2013), and used in a review specifically focussed on brain imaging outcomes
115 (Haeger et al., 2019). To fit with the specificity of this review, we added/adapted some criteria. First,
116 studies without a sham group were included and, in those cases, criteria #6 and #9 were applied to
117 the comparisons between types of populations (e.g. HOA vs mild cognitive impairment(MCI)) (Table
118 1). Second, for studies evaluating only imaging outcomes, blinding criterion (#10) was not taken into
119 consideration. Third, criterion concerning studies’ power (#4) was reconsidered acknowledging a recent
120 review on neuroimaging studies: in 2017-2018, only 3-4% of them did an a priori power calculation (Szucs
121 and Ioannidis, 2020). As most intervention trials are expected to have at least two groups (intervention
122 and sham), we estimated that studies were sufficiently powered if a proper power calculation was made
123 or if there were at least 20 participants per group - considering that 11 to 56% of clinical studies with a
124 single group and published between 1990–2012 had at least 40 participants (Szucs and Ioannidis, 2020).
125 Additional quality criteria specific to neuroimaging studies were assessed: 1) imaging protocol and analyses
126 had to be adequately described and 2) appropriate correction for multiple testing had to be implemented
127 (e.g. voxel-wise analysis). An additional point was attributed to studies performing extra quality controls for
128 raw imaging data or analyses’ outputs. All criteria were assessed independently by GB and LP, differences
129 in notation were discussed until a consensus was met.

130 Studies were attributed a percentage of validated criteria and classified into limited, good and high quality
131 if they respectively had less than 50%, between 50 and 80% and more than 80% of validated items.

132 2.3 Criteria to assess the different types of results according to cognitive profile

133 The effects of interventions on neuroimaging modalities was assessed for nCI and CI participants
134 (Supplementary data, Figure S1). For cases with multiple modalities tested, the effect was considered for
135 each type. We define “k” as the number of “results” (positive or negative effect) for all modalities and
136 for N studies. We did not take into account results on pooled participants (e.g. mixed population of MCI
137 and HOA), unless a distinction was made between the populations. Similarly, we discussed separately
138 results associated with sub-analyses for specific subgroups (e.g. participants with APOE ε4 status), or
139 that were reflecting correlations. Measures obtained at intermediate time-points during the intervention or
140 long-term follow-up measures were discussed separately. Only measures obtained directly after the end of
141 the intervention were examined.

142 A score (called “s”) quantifying the effect of interventions for each neuroimaging modality on participants
143 was computed as:

$$s = \sum_{x \in E} (control(x) + quality(x)) - \sum_{x \in A} (control(x) + quality(x)) \quad (1)$$

144 where E were the results reporting an effect of intervention on neuroimaging biomarkers and A was the
 145 set of results associated with an absence of effect of the interventions. Control and quality functions were
 146 defined as:

$$control(x) = \begin{cases} 1 & \text{control condition,} \\ 0 & \text{no control condition.} \end{cases} \quad (2)$$

147 and

$$quality(x) = \begin{cases} 1 & q < 50\%, \\ 2 & 50\% \leq q \leq 80\%, \\ 3 & 80\% < q. \end{cases} \quad (3)$$

148 where q was the percentage of items validated in the result study quality notation (see Table 2).

149 2.4 Effects of interventions on regional brain areas

150 To determine the effects of interventions on brain areas associated with the pathophysiological process of
 151 AD, we selected only the results including a sham procedure and for participants with CI (Supplementary
 152 data, Figure S1).

3 RESULTS

153 3.1 Flowchart and characteristics of the population

154 From the 1788 identified articles, 43 (PE, $n = 11$; nutrition/diet, $n = 10$; CT, $n = 13$ and MD intervention,
 155 $n = 9$) met our inclusion criteria (Figure 1). Thirty-three publications included participants with CI, nine,
 156 participants with nCI, two, both types and one, a mix of both cognitive status.

157 The populations with nCI exhibited one of the following risk factors: 1) subjective memory
 158 complaints/impairment (SMC/SMI) ($n = 3$) (Na et al., 2018; Risacher et al., 2015; Youn et al., 2009);
 159 2) “probable MCI” defined by a mini-mental state examination (MMSE) score within normal range but
 160 a reduced montreal cognitive assessment (MoCA) score ($n = 1$) (ten Brinke et al., 2015); 3) at-risk for
 161 dementia based on the CAIDE score (Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia)
 162 (Kivipelto et al., 2006) with cognitive performance at average or slightly lower level than expected according
 163 to Finnish population norms for Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD)
 164 neuropsychological battery (Moms et al., 1989) ($n = 2$) (Stephen et al., 2019, 2020); 4) limitations in one
 165 instrumental activity of daily living or slow gait speed or spontaneous memory complaints ($n = 1$) (Delrieu
 166 et al., 2020); 5) high systolic blood pressure ($n = 1$) (van Dalen et al., 2017); 6) elevated amyloid load or
 167 subthreshold amyloid levels (cerebral-to-cerebellar standard uptake value ratio (SUVr) threshold > 1.0) (n
 168 $= 1$) (Vidoni et al., 2021) or 7) hypertension and elevated amyloid load/subthreshold amyloid levels ($n = 1$)
 169 (Kaufman et al., 2021).

170 Studies with CI participants included populations with risk factors for AD, that is 1) amnesic or non-
 171 amnesic MCI participants (Petersen et al., 1999) and 2) participants with objective CI associated with
 172 neurodegeneration biomarkers based on imaging (medial temporal lobe atrophy or hypometabolism on 18F-
 173 fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography (PET) data) or CSF compounds (abnormal

174 levels of $A\beta$ peptides, $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42/1-40}$ ratio; t-Tau, or p-Tau₁₈₁) (n = 3) (Albert et al., 2011;
175 Dubois et al., 2007).

176 Multiple imaging modalities were used to assess the effect of interventions with brain gray matter (GM)
177 structure being the most commonly evaluated (58%, Table 3). Neuroimaging biomarkers of GM, concerning
178 either the whole brain, regional volume or atrophy, were obtained from T1-weighted MRI images. Different
179 types of imaging biomarkers associated with white matter (WM) structure were used. Volumes of white
180 matter hyperintensities (WMH) were obtained from fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences;
181 metrics of WM tracts' integrity, such as fractional anisotropy (FA), were acquired from diffusion tensor
182 imaging (DTI) analyses. Brain perfusion was evaluated using arterial spin labeling (ASL) and dynamic
183 susceptibility contrast (DSC) perfusion imaging. One study used ultrasound imaging. Brain function was
184 evaluated using task-based functional magnetic resonance imaging (t-fMRI) and resting state functional
185 magnetic resonance imaging (rs-fMRI). Brain amyloid load was evaluated using 18F-AV-45 (florbetapir)
186 PET imaging. PET imaging was also used to assess glucose metabolism. Eventually, one study used
187 proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy to analyze the impact of intervention on other
188 metabolites: choline compounds, gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamate-glutamine (Glx), and
189 N-acetyl aspartate and N-acetylaspartyl-glutamate (NAA-NAAG).

190 According to the notation criteria, 88% of the studies ranged from good to high quality (n = 38), only a
191 few were considered of "limited" quality (n = 5) (Table 2). Criteria #7 and #8, respectively corresponding
192 to the intention-to-treat analysis and the description of drop-outs, were the least fulfilled. Around sixty
193 percent of the studies were not sufficiently powered. Concerning imaging criteria, only one third of the
194 studies specified that a control quality procedure was applied and only 46% of the studies applied multiple
195 correction.

196 **3.2 Types of interventions and effect on brain imaging biomarkers**

197 **3.2.1 Physical Exercise**

198 From the 11 studies evaluating PE (Table 4), four were of high quality and seven of good quality (Table
199 2). A majority examined aerobic training and only one considered resistance training (ten Brinke et al.,
200 2015). PE extended over 12 to 52 weeks, frequency ranged from 2 to 5 times a week and session length
201 varied from 25-30 to 60 minutes, which approximately corresponds to the recommendations of the WHO
202 (World Health Organization, 2019). Mean participants' age ranged from 65 to 81 years. The proportion
203 of females varied from 39 to 83%, with one study including exclusively women (ten Brinke et al., 2015).
204 Three publications originated from the Aerobic Exercise Training in Mild Cognitive Impairment (AETMCI)
205 study (Tarumi et al., 2020; Thomas et al., 2020; Tomoto et al., 2021), two from the Alzheimer's Prevention
206 through Exercise study (APEX) (Kaufman et al., 2021; Vidoni et al., 2021) and three originated from the
207 same sample (Alfini et al., 2019; Chirles et al., 2017; Smith et al., 2013).

208 **3.2.1.1 Effect of PE on brain structure and amyloid load**

209 For participants with nCI, the majority of the studies reported negative effects of PE (2 studies, k = 4,
210 all with sham) on brain structure (k = 3) or amyloid imaging (k = 1) (Table 5). The only positive study
211 revealed an increased hippocampal volume (HV) in participants with "probable" MCI after six months of
212 PE (ten Brinke et al., 2015). This increase in HV was counterintuitively associated with reduced verbal
213 memory and learning performance (ten Brinke et al., 2015). However, six months of resistance training
214 (~weight lifting) did not impact HV in those participants (ten Brinke et al., 2015). A longer duration (52
215 weeks) of aerobic exercise did not modify HV, brain volume nor global cerebral amyloid load in older

216 adults with elevated amyloid load (Vidoni et al., 2021).
217 For participants with CI, and all neuroimaging modalities being taken into account, positive results outweigh
218 the negative ones. However, when considering only studies with a sham procedure, positive and negative
219 results were almost even (3 vs 4) (Figure 2). For publications evaluating brain morphology, all had a sham
220 intervention and none reported an effect of PE (- (C), Table 5). Twelve months of aerobic exercise did not
221 modify WMH (Tarumi et al., 2020; Tomoto et al., 2021) nor total brain volume (Tomoto et al., 2021) or
222 HV (Thomas et al., 2020; Tomoto et al., 2021) and other brain regions volumes (Thomas et al., 2020) for
223 amnesic MCI (aMCI) participants. WMH are of vascular origin and an indication of demyelination and
224 axonal damage (Wardlaw et al., 2015) and highly associated with preclinical AD (Kandel et al., 2016).
225 WM integrity, as evaluated by DTI, was equally not affected (Tarumi et al., 2020).

226 **3.2.1.2 Effect of PE on brain function, perfusion and metabolism**

227 For participants with nCI, only one study reported that PE modified cerebral blood flow (CBF) and
228 specifically for a subgroup of APOE ϵ 4 participants (Kaufman et al., 2021).

229 For participants with CI, either MCI or aMCI, PE of various duration modified brain activity, glucose
230 metabolism and CBF (Table 5).

231 Studies involving patients with MCI reported positive effects of PE on brain activity, glucose metabolism
232 and CBF but did not compare this effect to a sham intervention (Table 5, + (NC)). Twelve weeks of PE
233 increased functional connectivity (FC) of the posterior cingulate cortex (PCC)/Precuneus (Chirles et al.,
234 2017). The PCC/Precuneus is a central node of the default mode network (DMN), a functional brain
235 network associated with internally focused tasks such as autobiographical memory retrieval (Buckner
236 et al., 2008) and which dysfunction has been observed in early AD patients (Simic et al., 2014). This
237 increase of FC of the PCC/Precuneus might be linked to mechanisms of neural compensation that appear
238 with age-related or pathological brain networks' impairment (Chirles et al., 2017). For patients of the
239 same cohort, task activation was decreased in multiple brain regions during a semantic memory retrieval
240 task, implying that neural efficiency was improved and suggesting a better recruitment of neural resources
241 after PE (Smith et al., 2013). Participants of the aforementioned cohort (Smith et al., 2013) exhibited
242 decreased exercise-induced CBF at baseline in the left insula - a brain region involved in higher order
243 cognitive processes and affected early by AD - until it reached healthy controls levels (Alfini et al., 2019).
244 PE additionally decreased CBF in the left anterior cingulate cortex (ACC) and in inferior frontal regions
245 (Alfini et al., 2019). Decrease of CBF has been associated with decreased cognitive performance in aging
246 (Leeuwis et al., 2018) and commonly observed in AD patients; it has been hypothesized that PE could
247 alleviate this decrease (Tarumi and Zhang, 2018). The decrease in CBF observed by Alfini et al. thus seems
248 surprising. However, hyperperfusion has also been observed in older adults with increased risk of AD, and
249 intervention may help restore a declining neurovascular system that initially showed abnormally high CBF
250 (Alfini et al., 2019).

251 PE intervention decreased glucose metabolism in the ACC after 24 weeks of training (Henrique de Gobbi
252 Porto et al., 2015). This decrease appeared to reflect better brain functioning as it was associated with an
253 improvement of the visuospatial and attentional function. Moreover, it was related to an increase of glucose
254 metabolism in the retrosplenial cortex, which is part of the DMN, suggesting opposite mechanisms in the
255 two areas (Henrique de Gobbi Porto et al., 2015).

256 All studies with aMCI patients included a sham condition and showed that PE affected both CBF and
257 brain function. CBF was globally increased after 12 months of aerobic training (Tomoto et al., 2021) and

258 regionally modulated with an increase in the ACC and a decrease in the PCC, suggesting a posterior-to-
259 anterior shift of brain perfusion (Thomas et al., 2020). Eventually, activation in frontal areas was increased
260 for aMCI following a memory encoding task and after 16 weeks of PE, possibly reflecting a compensatory
261 mechanism (Yogev-Seligmann et al., 2021).

262 3.2.2 Nutrition/diet

263 From the 10 studies on nutrition (Table 6), two of them were considered of limited quality, five of good
264 quality and three of high quality (Table 2). Interventions comprised B vitamins (n = 2), folate (n = 1),
265 resveratrol (n = 1), medical food Souvenaid (n = 3), omega-3 (n = 1), algal docosahexaenoic acid (DHA) (n
266 = 1) supplementations, and modified Mediterranean-ketogenic (MMKD) and American Heart Association
267 diets (AHAD) (n = 1).

268 B vitamins could mitigate the increase in homocysteine plasma levels which have been associated with
269 brain atrophy, among other deleterious processes (Kennedy, 2016). Resveratrol has been shown to increase
270 brain neurogenesis (Gomes et al., 2018), decrease amyloid deposition (Ashrafizadeh et al., 2020), and
271 reduce tau hyperphosphorylation (Yan et al., 2020) and appears as a promising means of prevention (Tosatti
272 et al., 2022). Souvenaid is a medical food which includes a mix of nutrients: DHA, eicosapentaenoic acid
273 (EPA), uridine monophosphate, choline, B12, B6, C, E vitamins, folic acid, phospholipids and selenium,
274 and which has been shown to improve memory function (van Wijk et al., 2013). Omega-3 intake, including
275 either DHA or EPA, have been shown to be beneficial at the onset of AD (Canhada et al., 2018) and to
276 improve cognition in older adults (Swanson et al., 2012). Ketogenic diets have been shown to improve
277 cognition in patients with AD, possibly by reducing amyloid burden Rusek et al. (2019).

278 Both the studies from Smith et al. and Jerneerén et al. originated from the VITACOG trial testing the
279 impact of a B vitamins intervention on AD (Jerneerén et al., 2015; Smith et al., 2010). The two publications
280 by Soininen and colleagues came from the LipiDiDiet trial investigating the effect of a 24 to 36 month
281 intervention with Souvenaid (Soininen et al., 2017, 2021). Intervention duration varied from 28 days to 36
282 months and most studies used daily supplementation. Participants' mean age ranged from 63 to 80 years,
283 and the proportion of females varied from 38 to 82%.

284 3.2.2.1 Description of the effect of nutrition on brain structure

285 The effects of nutritional interventions were all assessed in trials including a sham intervention (Figure
286 2). Only one study examined the effect of nutrition on the brain structure of participants with nCI (Neth
287 et al., 2020) (Table 5). This study reported that six weeks of MMKD did not impact gray matter volume
288 (GMV) for subjects with SMC (Neth et al., 2020).

289 For patients with CI, and regardless of the type of neuroimaging biomarker, the seven studies examining
290 the impact of nutritional interventions obtained more positive than negative results (7 vs. 3) (Figure 2).
291 The results related to structural analyses were mixed. They were positive after B vitamins, DHA and
292 souvenaid intake but not after MMKD or resveratrol intake (Table 5). The two publications obtained
293 from the VITACOG trial reported the impact of two years of B vitamins intervention on MCI patients.
294 Those patients exhibited reduced brain atrophy while the responsiveness to B vitamins was increased in
295 participants with the highest baseline homocysteine levels (Smith et al., 2010) and ω -3 fatty acid status
296 (Jerneerén et al., 2015). MCI participants were also positively receptive to algal DHA intervention which
297 increased total brain volume and HV after 12 months of daily supplementation (Zhang et al., 2016).
298 However, six weeks of MMKD did not modify the GMV of MCI patients (Neth et al., 2020). For MCI with
299 folate deficiency (< 3.6 ng/mL), 28 to 63 days of folate supplementation improved cognition (MMSE).

300 Nevertheless, no relation could be established between this improvement and participants' baseline atrophy
301 (Hama et al., 2020).

302 For patients with aMCI, 26 weeks of resveratrol intervention did not affect HV, though a statistical
303 trend was observed ($p = 0.06$) (Köbe et al., 2017). This intervention did not affect mean diffusivity in the
304 hippocampus (Köbe et al., 2017). Eventually, for patients with CI together with positive biomarkers of
305 neurodegeneration, two publications originating from the same trial and assessing the effect of 24 to 36
306 months of Souvenaid (Soininen et al., 2017, 2021) showed that it protected from hippocampal atrophy and
307 ventricular enlargement. A decline in global brain atrophy was later detected at 36 months (Soininen et al.,
308 2021).

309 **3.2.2.2 Description of the effect of nutrition on brain function, perfusion and metabolism**

310 The sole study including participants with nCI, a group mixing SMC with MCI, reported that six weeks
311 of MMKD increased brain perfusion (Neth et al., 2020). When change in perfusion was analyzed according
312 to the cognitive status, it revealed that this increase was driven by the MCI participants (Neth et al., 2020).
313 MMKD intervention increased ketone body uptake while it did not modify glucose metabolism (Neth et al.,
314 2020). Due to the limited size of the sample, the effect of the intervention on ketone body uptake and
315 glucose metabolism could not be evaluated for each cognitive group individually.

316 Studies involving CI participants all reported an effect of the nutritional interventions on either brain
317 metabolism, perfusion or function (Table 5). One year of Souvenaid preserved glucose metabolism in MCI,
318 while hypometabolism was observed for the sham intervention (Manzano Palomo et al., 2019). Twenty-six
319 weeks of ω -3 supplementation increased CBF in posterior regions for aMCI (Schwarz et al., 2017). Twenty-
320 six weeks of resveratrol also affected aMCI participants by increasing FC between the hippocampus and
321 the angular gyrus, two core areas of the DMN susceptible to be affected by neurodegenerative processes
322 (Köbe et al., 2017).

323 **3.2.3 Cognitive training**

324 Thirteen publications reported the impact of CT on neuroimaging biomarkers for at-risk for AD patients
325 (Table 7). Eleven studies were considered of good quality while two were of limited quality (Table 2). The
326 duration of CT varied from 3 days to 6 months, ranging from 1 to 5 sessions per week, and sessions' length
327 ranged from 40 to 120 minutes. Participants' mean age ranged from 61 to 76 years, and the proportion of
328 females varied from 20 to 90%. All studies originated from independent trials.

329 Various CT were used, computerized ($n = 5$) or non-computerized ($n = 8$), uni- or multi-domain and aimed
330 at improving domains such as memory, attention or executive functions. Over the five computerized CT,
331 four targeted multiple cognitive domains (Barban et al., 2017; Li et al., 2019; Na et al., 2018; Zhang et al.,
332 2019) while only one focussed on solely improving working memory (Vermeij et al., 2016). Among the
333 eight non-computerized CT, two used multi-domain CT (Ciarmiello et al., 2015; Park et al., 2019), one
334 included both multi-domain and uni-domain (Feng et al., 2018), and five tested single domains (Belleville
335 et al., 2011; Hohenfeld et al., 2017; Simon et al., 2018; Yang et al., 2016; Youn et al., 2019). The uni-domain
336 CT targeted memory (Belleville et al., 2011; Simon et al., 2018; Yang et al., 2016), reasoning enhancement
337 (Feng et al., 2018), metamemory (introspective knowledge of one's own memory capabilities) (Youn
338 et al., 2019) and neurofeedback (real-time feedback from brain activity in order to reinforce healthy brain
339 function through operant conditioning (Sitaram et al., 2017)) (Hohenfeld et al., 2017).

340 **3.2.3.1 Description of the effect of CT on brain structure**

341 Two studies reported results about participants with nCI using multiple neuroimaging biomarkers:
342 negative results seemed to be prevalent after CT (4/5) with or without a comparison to a sham intervention
343 (Figure 2).

344 Ten weeks of metamemory training (see §3.2.3) affected brain morphology in SCI participants, as compared
345 to general education on memory (Youn et al., 2019). A decrease of WM mean diffusivity was observed,
346 usually associated with increased myelination and axon density, while GMV was not impacted (Youn et al.,
347 2019). Conversely, a 12 weeks multi-domain computerized CT did not affect WM nor integrity of GMV
348 in SCI participants, however no sham condition was examined (Na et al., 2018). For patients with CI -
349 no matter what the type of neuroimaging biomarker considered and for trials with sham interventions -
350 positive results outweighed the negative ones. This was further corroborated by publications not including
351 a sham intervention (17/21) (Figure 2). All trials examining the effect of multiple CT on brain morphology
352 presented positive results, especially on GMV (Table 5). For participants with MCI, GMV was increased
353 and WM integrity preserved by 12 weeks of computerized CT targeting multiple domains (Na et al., 2018).
354 For aMCI, CT increased GMV, though brain regions affected differed between trials, most likely due to the
355 differences in cognitive demand. Twelve weeks of multi-domain computerized CT increased GMV in the
356 right angular gyrus (Zhang et al., 2019), a brain region associated with visuospatial attention that recently
357 emerged as a cross-modal hub (Seghier, 2013). Differences of GMV in the middle frontal gyrus, superior
358 parietal lobule, inferior temporal gyrus, fusiform gyrus and visual cortex were observed in participants
359 receiving twelve week of multi-domain CT (Feng et al., 2018). These structures have been shown to be
360 involved in attention, visuospatial perception and recognition processes (Japee et al., 2015; Kanwisher
361 et al., 1997; Scheff et al., 2011; Yantis et al., 2002). Eventually, 12 weeks of memory training increased
362 GMV in the ACC, a region implicated in several complex cognitive functions such as decision-making; it
363 did not however impact HV (Yang et al., 2016).

364 For prodromal AD participants, GMV was increased after a real-time neurofeedback training (three days) in
365 the right precuneus and superior medial frontal gyrus area (Hohenfeld et al., 2017), two regions involved in
366 memory and decision-making (Cavanna and Trimble, 2006; Rushworth et al., 2004). Interestingly, change
367 in GMV for aMCI could be associated with improvements in cognition. Global brain and hippocampus
368 atrophy were related to cognitive performance after five weeks of computerized CT targeting working
369 memory (Vermeij et al., 2016).

370 **3.2.3.2 Description of the effect of CT on brain function and metabolism**

371 Only one study reported a lack of effect of CT on brain glucose metabolism in participants with nCI after
372 12 weeks of multi-domain computerized CT (Table 5). It should be mentioned that the sample size was
373 reduced ($n = 6$), and that no sham intervention was included (Na et al., 2018).

374 For participants with CI, more data were available ($k = 14$). All studies without sham condition reported
375 positive results on brain function and metabolism ($k = 3$) as did a majority of trials with sham procedure
376 (7/11) (Table 5). Negative results were related to brain metabolism only. For participants with MCI,
377 regional activity measured through rs-fMRI was increased bilaterally in temporal poles, insular lobes and
378 left parahippocampal gyrus after 6 months of multi-domain computerized CT (Li et al., 2019). These
379 modifications were coherent with the changes observed in neuropsychological outcomes. A memory
380 gain was associated with the modifications in temporal lobes and parahippocampal activities. Moreover,
381 activation in the insular lobes could be linked to the gain of visual and semantic memory performances (Li
382 et al., 2019).

383 Brain metabolism was affected for MCI participants and PET-FDG data showed focal activation in the
384 insula, ACC and temporal cortex after multi-domain CT (Na et al., 2018).

385 For aMCI participants, three months of multi-domain computerized CT induced widespread FC changes
386 (measured with rs-fMRI) over multiple brain regions, notably by increasing connectivity of the posterior
387 area of the DMN (Barban et al., 2017). When focussing on local measures of FC it appeared that 12 weeks
388 of multi or uni domain CT increased regional connectivity in the inferior frontal and precentral gyri (Feng
389 et al., 2018).

390 Task-related brain activity was also modified by CT for aMCI participants. Two weeks of mnemonic CT
391 increased the functional activation (fMRI) associated with memory encoding in the left anterior temporal
392 lobe (Simon et al., 2018). This increase was consistent with improvement of the cognitive processes targeted
393 by this training. Areas of the temporal cortex involved in social cognition and face processing showed
394 increased activity while participants improved on face-naming tasks (Simon et al., 2018). Six weeks of
395 CT of episodic memory modified brain functional activation (fMRI) as well (Belleville et al., 2011). This
396 CT recruited distinct brain regions during encoding and retrieval tasks: increased activation was observed
397 in parietal, temporal and frontal areas as well as in insula, basal ganglia and cerebellum during memory
398 encoding while activation in parietal, frontal, and temporal cortices, as well as in the PCC and insula was
399 observed during memory retrieval (Belleville et al., 2011). CT diminished the differences observed between
400 HOA and aMCI participants prior to the intervention; it was interpreted as a rehabilitation of encoding
401 activity in aMCI participants (Belleville et al., 2011). Eventually, a real-time neurofeedback CT modified
402 the activation (fMRI) in the parahippocampal area as well as the FC of the precuneus for patients in the
403 prodromal phase of AD (Hohenfeld et al., 2017).

404 Brain metabolism also seemed modified by CT for aMCI participants. Four months of multi-domain
405 CT changed glucose metabolism in frontal, temporal, occipito/temporal, ACC and basal ganglia areas
406 (Ciarmiello et al., 2015). Conversely, another trial administered during 12 weeks and using a CT mainly
407 focussed on improving memory, frontal lobe function and orientation had no effect on glucose metabolism
408 (Park et al., 2019).

409 The effect of CT on other metabolites (choline compounds, GABA, Glx, and NAA-NAAG) was also
410 assessed in a 12 weeks trial, showing that memory training decreased the choline-containing compounds in
411 the hippocampus of aMCI patients without any effect on other metabolites (Yang et al., 2016).

412 3.2.4 Multidomain intervention

413 Nine studies evaluated the impact of MD interventions on at-risk for AD subjects (Table 8). Global
414 quality of MD interventions was good (Table 2). Participants were recruited from 70 to 78 years old on
415 average with 31 to 73% of females. Intervention duration was between 12 weeks and 6 years. Frequency of
416 MD interventions' domains, without considering domains focussed on nutrition, ranged from less than five
417 sessions per year to three sessions per week, and sessions ranged from 20 to 120 minutes. MD interventions
418 combined: PE, CT and music therapy (n = 1) (Train the Brain Consortium, 2017); PE with low or high
419 cognitively demanding tasks (n = 1) (Anderson-Hanley et al., 2018); resistance training with computerized
420 CT (n = 1) (Broadhouse et al., 2020); nutritional counseling, PE, CT and management of metabolic and
421 vascular risk factors (n = 2) (Stephen et al., 2019, 2020); CT, PE and nutritional advice with or without
422 ω -3 intake (n = 1) (Delrieu et al., 2020); CT, counseling (mediation training, cognitive behavioral therapy,
423 education regarding the Mediterranean diet, exercise, stress reduction strategies and sleep hygiene) and
424 neurofeedback (n = 1) (Fotuhi et al., 2016); ω -3 intake, aerobic exercise and cognitive stimulation (n = 1)
425 (Köbe et al., 2016); cardiovascular risk factors management using lifestyle advice and medical interventions
426 (n = 1) (van Dalen et al., 2017). The two publications from Stephen and al. were related to the Finnish

427 Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) trial (Ngandu et al.,
428 2015).

429 **3.2.4.1 Description of the effect of MD intervention on brain structure**

430 The same number of studies ($n = 4$) examined the effect of MD interventions on populations with or
431 without CI (Figure 2). For participants with nCI, results were mostly negative (Figure 2) whatever the
432 imaging biomarker considered. All studies included a sham intervention group (Figure 2). The impact of
433 MD interventions on brain morphology was limited: only one study reported an effect on WM structure,
434 while three were negative on GM and WM structures (Table 5).

435 For subjects with an increased CAIDE score, MD intervention administered during two years (FINGER
436 trial) led to a decrease of FA (Stephen et al., 2020). FA, which measures the degree of anisotropy of water
437 molecules' diffusion, is often decreased in AD patients in multiple WM areas (Sexton et al., 2011; Teipel
438 et al., 2014). This decrease has been linked to a breakdown in structured myelin (Stricker et al., 2009).
439 It was thus surprising to observe such a decrease of FA after intervention. The authors argued that this
440 decrease was not associated with cognitive decline, and that FA increase, probably due to axonal swelling
441 and astrocytic hypertrophy, had previously been observed in the early stage of AD. Thus, the decrease
442 in FA seems an indication of WM integrity (Stephen et al., 2020). In another publication related to the
443 FINGER cohort, no effect on total GMV, HV, cortical thickness in AD signature areas nor on WM lesions
444 were observed (Stephen et al., 2019). A six years MD intervention in elderly with hypertension (PreDIVA
445 trial) did not significantly impact the progression of WMH (van Dalen et al., 2017).

446 It should be mentioned that subjects with higher baseline cortical thickness in the FINGER trial benefited
447 more from intervention (Stephen et al., 2019) and that the effect of intervention was also more important
448 in participants with more WMH lesions at baseline in the PreDIVA trial (van Dalen et al., 2017). Both
449 studies thus suggest that particular care should be taken when considering the population selected for MD
450 intervention either with fewer structural brain changes or with high WMH volumes. In contrast to nCI,
451 results for participants with CI were mostly all positive no matter what the type of neuroimaging biomarker
452 considered, and all studies except for one included sham interventions (Table 5). Only one negative result
453 was reported concerning GM structure (Train the Brain Consortium, 2017) (Table 5).

454 After six months of MD intervention, exercise effort was associated with increased prefrontal cortex (PFC)
455 and ACC volume in MCI participants (Anderson-Hanley et al., 2018). HV was preserved by 12 weeks of
456 MD intervention (Fotuhi et al., 2016). Moreover, hippocampal atrophy rate was reduced 12 months after a
457 six months MD intervention (Broadhouse et al., 2020). Cortical thickness in the PCC was significantly
458 increased by this intervention and long-term benefits on cognition were obtained (Broadhouse et al., 2020).
459 Conversely, it should be mentioned that a seven months MD intervention had no effect on hippocampal and
460 parahippocampal volumes while improving cognition (Train the Brain Consortium, 2017).

461 For participants with aMCI, 26 weeks of MD intervention increased GMV in frontal, parietal and cingulate
462 cortex areas (Köbe et al., 2016).

463 **3.2.4.2 Description of the effect of multidomain intervention on brain function, perfusion 464 and metabolism**

465 Few studies reported the effect of MD on brain function, perfusion or metabolism (Table 5). All studies
466 included a sham intervention.

467 For participants with nCI, a six months MD intervention (MAPT trial, see §3.2.4) increased glucose
468 metabolism in limbic areas (right hippocampus, right posterior cingulate, left posterior parahippocampal
469 gyrus) (Delrieu et al., 2020). This effect vanished after 12 months, potentially because the frequency of

470 interventions decreased after the first two months (Delrieu et al., 2020).
471 For participants with MCI, seven months of MD intervention increased CBF in the parahippocampal area,
472 possibly indicating a better perfusion state (Train the Brain Consortium, 2017). Moreover, brain regions
473 involved in a visuo-spatial attention task showed preserved blood oxygen level-dependent (BOLD) signal
474 (fMRI) after intervention, suggesting that the neural efficiency was preserved (Train the Brain Consortium,
475 2017).

476 3.2.5 Impact on cognition

477 Some of the studies that report an effect of intervention on neuroimaging biomarkers also assess the
478 effect on cognition. The number of results reported for studies evaluating cognition on nCI participants was
479 limited and we could not determine whether these results reinforced the observations made on neuroimaging
480 biomarkers (Supplementary data, Table S1). For studies that reported an effect of PE, nutrition or CT on
481 neuroimaging biomarkers for CI participants, an effect of the interventions on cognition was also detected
482 in most cases (Supplementary data, Table S1). Studies providing positive neuroimaging results after MD
483 intervention provided mixed results on cognition (Supplementary data, Table S1).

484 3.3 Target brain regions for interventions

485 3.3.1 Preferential target regions

486 Of the 43 publications assessing the impact of the various interventions, 10 focused on specific brain
487 regions preferentially targeted by AD physiopathology in addition to whole brain analysis and 10 focused
488 on specific regions only. The hippocampus was preferentially studied ($n = 17$), followed by the ACC ($n =$
489 3), the PCC ($n = 2$), the parahippocampal area ($n = 2$), the PCC/Precuneus area ($n = 1$), the whole DMN (n
490 $= 1$), and the prefrontal cortex ($n = 1$).

491 3.3.2 Effect of all type of interventions on brain regions

492 All studies we selected to evaluate the impact of interventions on specific brain regions included
493 participants with CI and used a sham intervention group as a control. All obtained good to high quality
494 ratings (Table 9). When considering all types of interventions together, the hippocampus and frontal areas
495 were the brain regions that appeared the most impacted by the interventions ($k = 5$ and 4 respectively)
496 (Figure 3, Table 9). While a larger amount of negative results was observed for the hippocampus, it should
497 be mentioned that more than half of them concerned analyses relative to structural biomarkers. Interestingly,
498 positive results were distributed between neuroimaging modalities including metabolism, function and
499 structure (Table 9). For frontal regions, positive results were spread between brain metabolism, structure
500 and function.

501 When considering each intervention individually, it appeared that some regions were particularly impacted
502 by CT. Only CT had an effect on temporal ($k = 3$) and occipital ($k = 2$) areas. This was also the case for
503 caudate nuclei, cerebellum, globus pallidus, insula, precuneus and thalamus. Evidence for an effect of CT
504 is however supported by only one study for these regions (Table 9).

505 Some brain regions were impacted by multiple interventions. Out of nutrition, multiple types of
506 interventions affected frontal areas, even if only a limited number of studies described it ($n = 4$). Conversely,
507 several types of interventions reported negative results concerning the hippocampus, though few studies
508 using nutritional or CT interventions reported positive impact.

4 DISCUSSION

509 The aim of our review was to characterize the effects of preventive interventions on different modalities of
510 neuroimaging biomarkers, for populations at-risk to develop AD and with or without CI.
511 Globally, a positive impact was disclosed, whatever the intervention considered, on participants with CI. In
512 most of the cases, interventions involving nCI participants reported no effect. An effect was detected for
513 most neuroimaging modalities and interventions on participants with CI, though functional imaging was
514 the most sensitive modality (Figure 4). Only interventions using CT reported an effect on the temporal and
515 occipital areas, while frontal areas were affected by all types of interventions except nutrition. Surprisingly,
516 all types of interventions reported negative effects on the hippocampus region, though few nutritional or
517 CT interventions reported positive impact.

518 Multiple reviews are consistently reporting an effect of interventions on neuroimaging biomarkers for a
519 large spectrum of cognitive profiles ranging from HOA to demented patients (Haeger et al., 2019; Jensen
520 et al., 2021; ten Brinke et al., 2017; van Balkom et al., 2020). In this review, we observed that the effect of
521 interventions differed according to cognitive profiles. Haeger et al. previously reported that the effect of
522 PE varied on participants with different cognitive profiles (HOA vs MCI or AD). Hippocampus cortical
523 thickness was affected by PE for both groups, but interestingly PE affected the whole temporal lobe
524 for HOA, whereas for AD/MCI subjects, the impact seemed concentrated on specific ROIs such as the
525 hippocampus, the frontal lobe and the precuneus (Haeger et al., 2019).

526 Most reviews report that PE, CT or nutritional interventions affected the DMN, frontal or temporal areas.
527 Our review concurred to the fact that most interventions affected the frontal cortex, a region involved in the
528 cognitive decline associated with AD (Bayram et al., 2018; DeTure and Dickson, 2019). Furthermore, we
529 noticed that many studies did not detect an effect of intervention on the hippocampus. A review examining
530 the effect of PE on HOA or patients with mild AD, reported that only two out of seven studies detected
531 an effect of PE on hippocampal volume (Frederiksen et al., 2018). We discuss this point further in the
532 discussion.

533 The inconsistencies observed between studies could be explained by the heterogeneity of the populations
534 and intervention protocols.

535 Age ranged between 61 and 81 years old for the included studies and the largest age difference between
536 trials was observed for diet with a 16 years age difference. Age is the main risk factor for AD (Guerreiro
537 and Bras, 2015). Older patients accumulate aged-associated alterations that may influence the impact of
538 interventions and eventually explain discrepancies within a specific domain. Moreover, some risk factors
539 between 20 and 60 become protective after 75 in a process called 'reverse causality' indicating that age
540 window for intervention is crucial (Kivipelto et al., 2018).

541 The proportion of females ranged between 20 % and 100 % (ten Brinke et al., 2015). CT had the most
542 variable sample with a 70 % difference in female proportion. Sex is an important factor that modulates the
543 prevalence of AD risk factors but also the susceptibility to AD conferred by a given risk factor (Ferretti
544 et al., 2018). For instance, women with APOE ϵ 4 genotype are more susceptible to convert to AD than
545 men with the same genotype, and socio-economic risk factors such as low level of education differ among
546 men and women (Ferretti et al., 2018). Differences in sex sensibility to interventions could explain, at least
547 partly, the discrepancies between trials (Podcasy and Epperson, 2016).

548 At-risk for AD is an extremely heterogeneous nosographic entity encompassing factors as diverse as
549 education, blood pressure, BMI, total cholesterol or physical activity. If each factor taken individually is
550 clearly associated with an increased risk of developing AD it is not sure whether they are all impacted in the
551 same way by interventions and might explain why trials on at-risk participants obtained, in the best cases,

552 modest results. Risk factors might not be sufficient to select patients for interventions. Selection might
553 require additional markers of disease state, such as plasma biomarkers of amyloidosis (Lista et al., 2015), to
554 further select participants already engaged in AD pathophysiology or exhibiting stronger indications of the
555 disease. It seems that there is a crucial balance between early at-risk participants, for which interventions
556 would have no or limited impacts, and patients already engaged in the disease process for which appropriate
557 interventions would have a clear benefit on cognition and neuroimaging biomarkers. Our interpretation is
558 confirmed by results indicating that even if interventions seem to have no effect on global populations, they
559 are efficient when specific subpopulations are considered. This is the case for the MAPT study in which
560 participants with a CAIDE ≥ 6 or amyloid positive, thus indicating more at-risk or more engaged in AD
561 pathophysiology, could benefit more from the MD intervention (Andrieu et al., 2017).
562 Eventually, differences in interventions' design might be a source of heterogeneity. The duration of the
563 intervention might be insufficient to bring impactful modifications to the brain. Similarly, intensity or
564 frequency of the intervention might be too weak to bring significant changes. Conversely, very intense
565 or frequent sessions might be counterproductive by decreasing protocol adherence. Eventually, one of
566 the main hypotheses concerning MD interventions is that they were more efficient than unidomain ones
567 (Kivipelto et al., 2018); this is not observed in our review. This could be explained if the optimal settings
568 for each component were not met, or if the combination does not simply add up the individual effects.
569 Alternative causes could be that complex multidomain interventions are difficult to adhere to, or that the
570 positive effect of any component is somehow parasitized by any of the others.

571 Our review has several strengths. First, most of the studies included in the review are of good quality
572 according to objective notation criteria already used by others. We reported studies' known biases when
573 analyzing results, and proceeded to report results quantitatively. Second, a broad spectrum of imaging
574 modalities was covered. Third, this review gave a large overview of the concurrent and separate effects
575 of multiple interventions on the brain of older adults susceptible to converting to AD. Some limitations
576 should however be considered. Populations were split into two categories, nCI or CI, without more subtle
577 classifications. nCI participants gathered SCI together with cardiovascular risk factors. Similarly, CI
578 regrouped MCI with more specific aMCI. It might have been inaccurate to pool together participants that
579 react differently to interventions. We did not clarify whether the positive results reported for an intervention
580 and a modality described concurrent or opposite effects (e.g.: if for instance brain FC was decreased or
581 increased). Finally, the nosographic entity of AD has varied over time, and we may have missed studies
582 relevant to our review when screening abstracts.

583 Several points should be emphasized in this review. Structural imaging of gray matter was the most
584 studied modality, probably because it is very commonly acquired and presents homogenous acquisition
585 and analysis methods. It seemed however less responsive to interventions. There is less consensus for
586 other types of brain imaging biomarkers, which could partly explain the differences observed on these
587 markers between studies. Early phases of AD might be associated with subtle brain alterations concerning
588 metabolism or functionality, and could thus benefit from a development of the studies in these fields and an
589 homogenization of the processes.

590 Furthermore, around 20% of the included studies assessed the effect of intervention by focussing on specific
591 ROI known for their implication in AD such as the hippocampus. While this approach is founded on a
592 strong biological assumption, it reduces the scope of analysis and is very dependent on the definition of
593 the region (van Balkom et al., 2020). We noticed that the hippocampus was the region the most studied
594 in this review. Interestingly, part of the studies failed to detect an effect of intervention on this structure,
595 which is surprising as hippocampal atrophy can be used as an early factor of diagnosis in AD (Albert et al.,
596 2011). Notwithstanding any methodological issue, different factors can explain this lack of effect. First,

597 many negative results relate to structural biomarkers. We hypothesize that interventions need to have a
598 strong effect and to be implemented long enough in order to modify the hippocampus structure, which may
599 not be the case for the interventions examined here. Furthermore, the changes brought by the intervention
600 may not be visible at the standard 1 mm scale. We may also assume that interventions may modify specific
601 hippocampal subfields that are affected differently in AD (Baek et al., 2022; La Joie et al., 2013), and that
602 the measurement of the hippocampus as a whole leads to a noisy assessment of the intervention's effect.
603 At last, few studies met the criterion for statistical power. Scanning large samples of participants for brain
604 images is often challenging, limited by logistic and financial issues. Future studies with increased sample
605 size, power calculation, quality control procedures and control for multiple testing over brain image should
606 be encouraged.

5 CONCLUSION

607 Our review indicates that preventive strategies involving PE, nutrition, CT or MD interventions can change
608 the brain of older adults with cognitive impairment. Frontal areas, which are known regions affected by
609 neurodegenerative processes, were preferentially affected by a majority of interventions. Surprisingly, a
610 large number of negative results concerning the effect of interventions on the hippocampus were reported.
611 Taken together, results from multiple intervention trials all seem to indicate the importance of patient
612 selection not only in terms of general characteristics as sex or age but also in terms of disease stage or risk
613 factors. Deciphering the global and regional brain effect of each and combined interventions will help to
614 better understand the interplay relationship between interventions, cognition, surrogate brain markers and
615 to better design primary and secondary outcomes for future preventive clinical trials. To conclude, this
616 review seems to indicate that intervention may mitigate brain decay for participants at risk for AD and that
617 have yet to develop dementia.

6 FIGURES

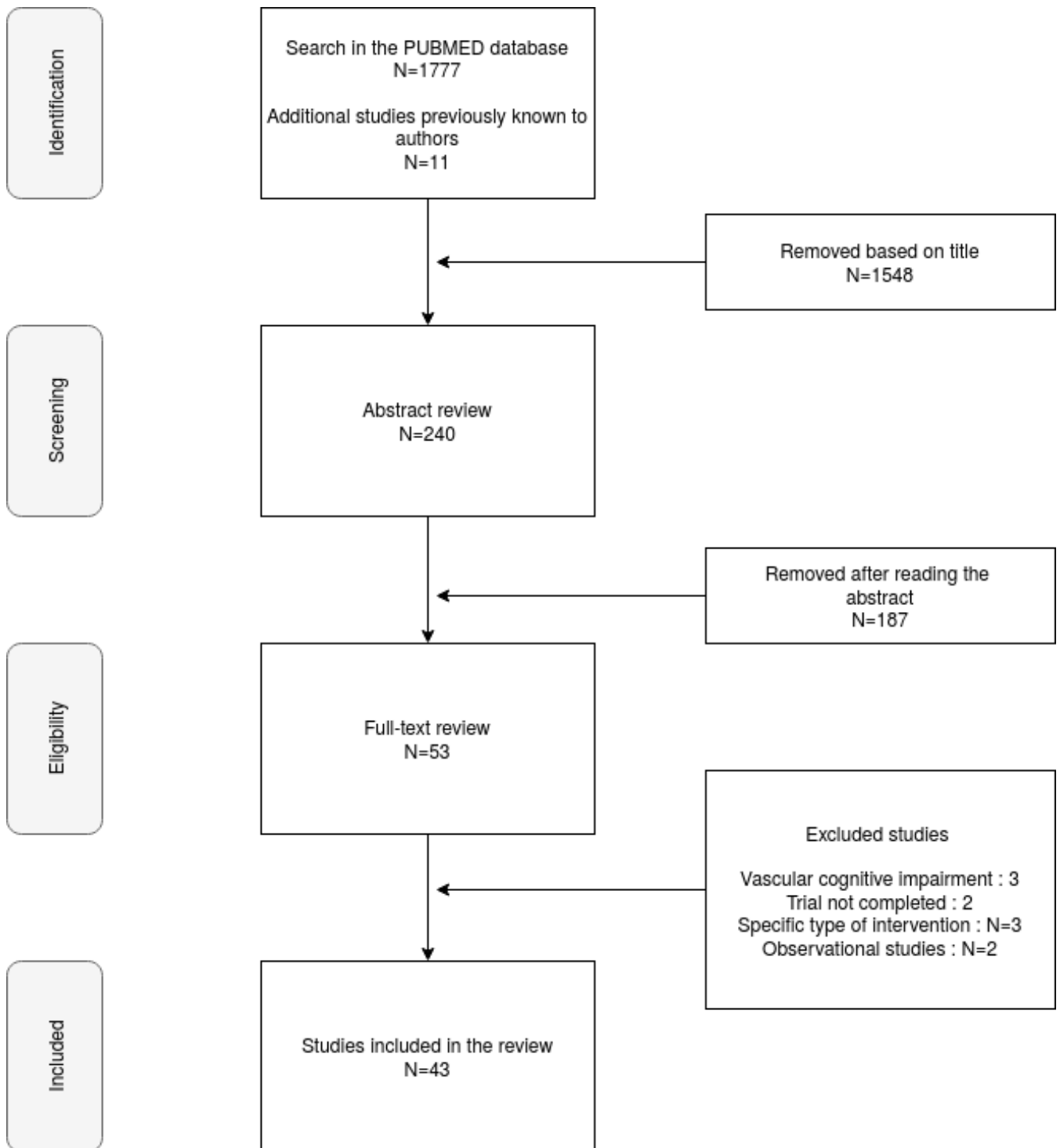


Figure 1. Flowchart used for the selection of the articles evaluated in this review.

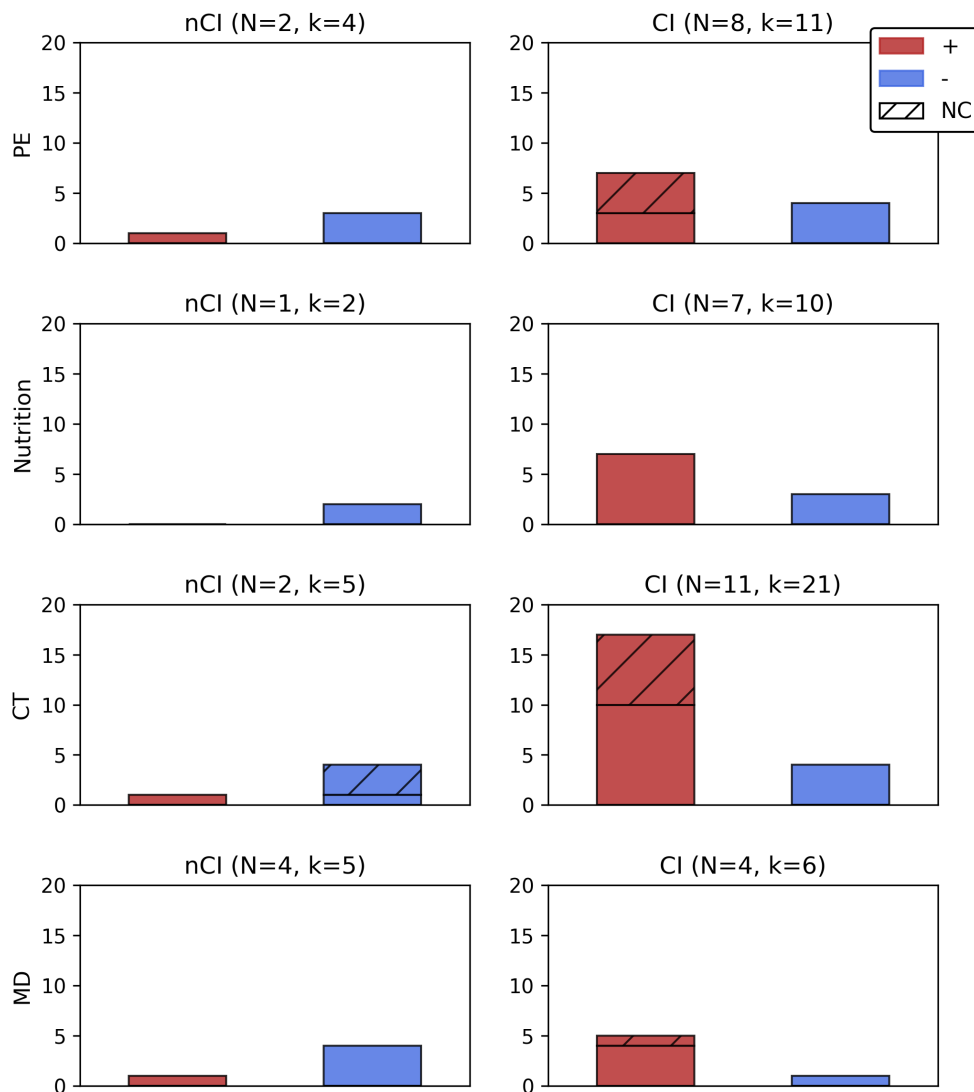


Figure 2. Number of positive or negative results according to the intervention, with or without a sham intervention, and presented according to the cognitive profile (nCI, CI).

For N studies administering an intervention all results from all imaging modalities (k) were reported. Were not included in this figure results from intervention intermediate timepoints (Delrieu et al., 2020 : results at 6 months, Soininen et al., 2017) or followup measures (Broadhouse et al., 2020 : results at 18 months), from a mixed sample of participants (Neth et al., 2020 : ketone uptake and glucose metabolism), and studies reporting only results from correlation analyses (Anderson-Hanley et al., 2018; Hama et al., 2020; Vermeij et al., 2016), or analyzing specific subgroups within a clinical trial (Jernerén et al., 2015; Kaufman et al., 2021). Abbreviations: +=number of positive results (effect of an intervention), -=number of negative results (lack of effect from an intervention), CI=Cognitive Impairment, CT=Cognitive Training, k=Number of results (all imaging modalities), MD=Multidomain; N=Number of studies, NC=results from studies without a sham group, nCI=No Cognitive Impairment, PE=Physical Exercise.

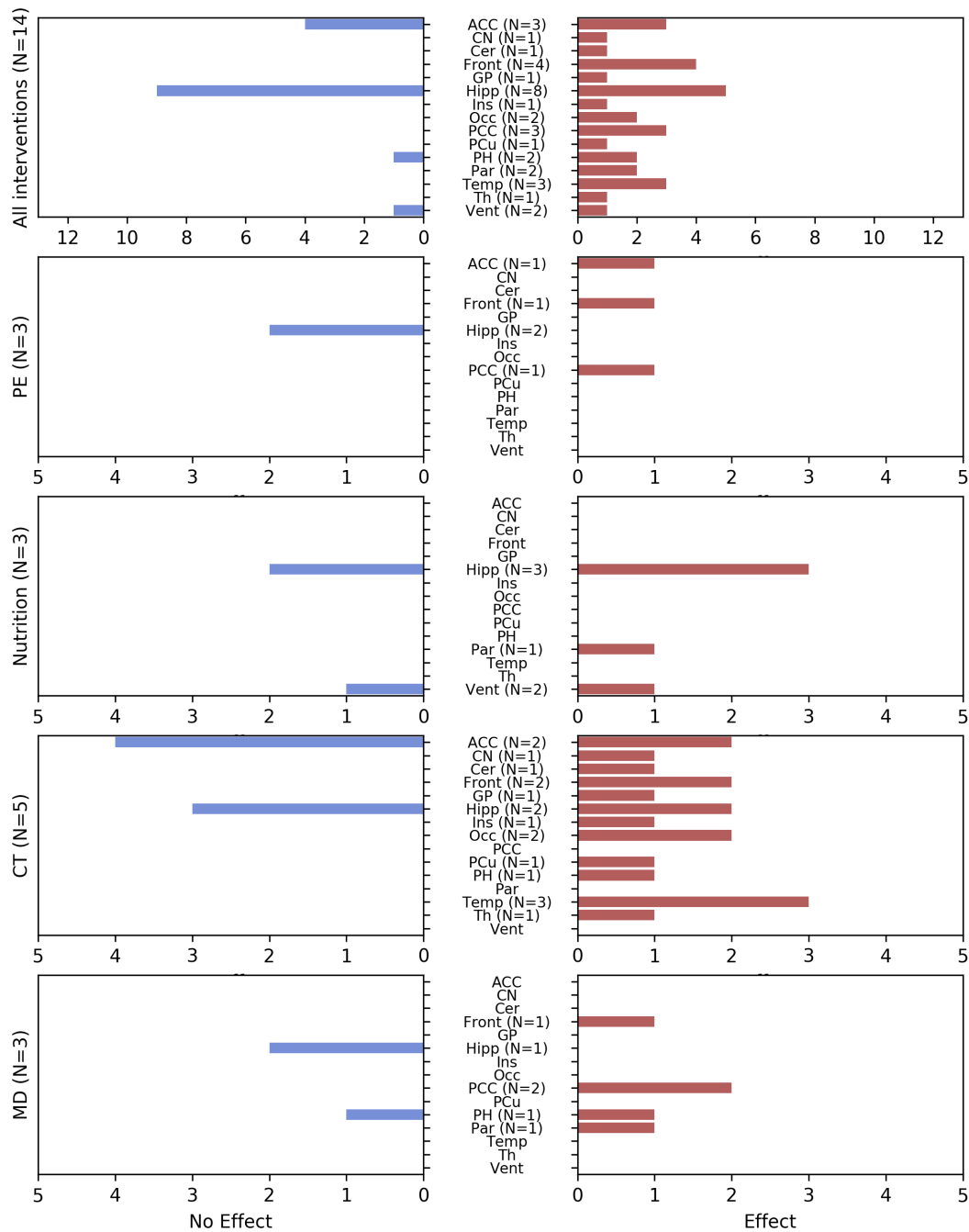


Figure 3. Brain regions affected by the interventions for participants with CI, for all imaging modalities and after direct comparison to a sham intervention.

A region can be affected either positively (a study reports an effect of the intervention on the region after a whole-brain or region-targeted analysis), or negatively (the study did not find an impact of the intervention after specifically targeting the region). Abbreviations : ACC=Anterior Cingulate Cortex, Cer=Cerebellum, CN=Caudate nuclei, CT=Cognitive Training, Front=Frontal area, GP=Globus Pallidus, Hipp=Hippocampus, Ins=Insula, MD=Multidomain, N=Number of studies; Occ=Occipital areas, PCC=Posterior Cingulate Cortex, PCu=Precuneus, PE=Physical Exercise, PH=Parahippocampal area, Par=Parietal areas, Temp=Temporal areas, Th=Thalamus, Vent=Ventricles.

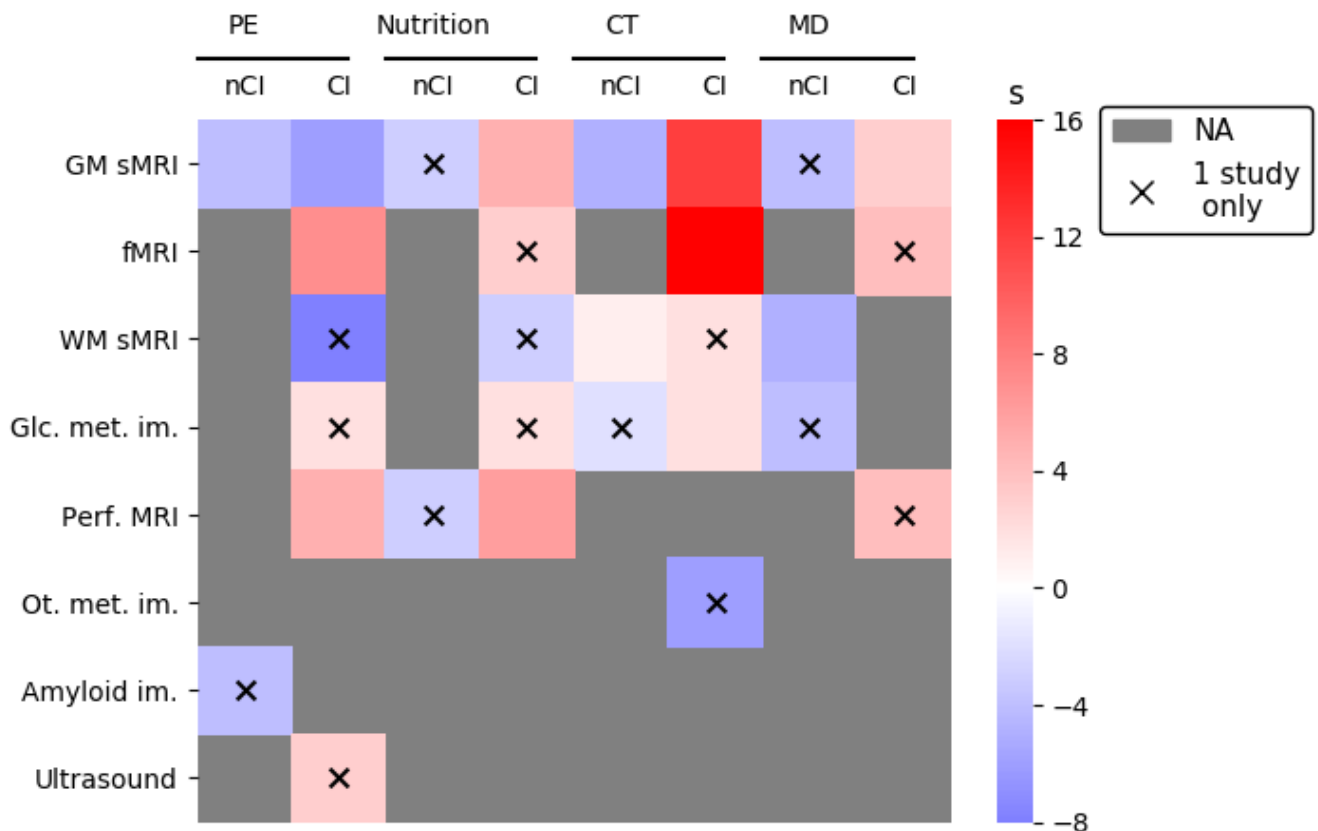


Figure 4. Synthetic representation of the effects of interventions on neuroimaging biomarkers. The effect, or lack of effect, of an intervention was evaluated through a composite “s” score integrating the number of results/studies, the quality of the studies, and the presence of a sham intervention to compare to (see Section §2.3). Scores with a red tint indicate an effect of the intervention, while scores with a blue tint indicate a lack of effect of intervention.

Were not taken into account to generate this figure results from intervention intermediate timepoints (Delrieu et al., 2020 : results at 6 months, Soinen et al., 2017) or followup measures (Broadhouse et al., 2020 : results at 18 months), from a mixed sample of participants (Neth et al., 2020 : ketone uptake and glucose metabolism), and studies reporting only results from correlation analyses (Anderson-Hanley et al., 2018; Hama et al., 2020; Vermeij et al., 2016), or analyzing specific subgroups within a clinical trial (Jernerén et al., 2015; Kaufman et al., 2021).

Abbreviations: CI=Cognitive Impairment, CT=Cognitive Training, fMRI=Functional MRI, Glc=Glucose, GM=Gray Matter, Im=Imaging, MD=Multidomain, Met=Metabolism, MRI=Magnetic Resonance Imaging, NA=No study available for the modality, nCI=No Cognitive Impairment, PE=Physical Exercise, Perf=Perfusion, Ot=Other, sMRI=Structural MRI, WM=White Matter.

7 TABLES

Table 1. Notation criteria used to rank studies' methodology.

1. The study is a randomized controlled trial with an adequate method of randomisation
2. The studied population is well defined
3. Inclusion and exclusion criteria are adequately described
4. The study is sufficiently powered to detect an effect of the intervention (the number of participants is justified by a power calculation or seems adequate)
5. Outcomes measures are valid and clearly defined
6. Groups are comparable at baseline or outcomes measures are adjusted as needed
7. Drop-outs are described (e.g.: with a flowchart of participants exclusion) and taken into account in the analyses
8. Analysis is performed on an intention-to-treat basis
9. A comparison on the change of the outcome variable is done between the groups
10. Blinding to group assignment when evaluating the outcomes
11. The intervention is aptly described
12. The compliance of participants is reported
13. Complications are described
14. Imaging protocols and analyses are adequately described
15. If needed, methods are applied to correct for multiple testing on brain imaging data
16. Quality control procedures are implemented

Table 2. Assessment of studies' methodology (refer to Table 1 for the description of the notation criteria)

Study	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16	Note (% of items validated)
Physical Exercise																	
(Vidoni et al., 2021)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NA	-	14.0 (93%)
(Tarumi et al., 2020)	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	14.0 (88%)
(ten Brinke et al., 2015)	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	14.0 (88%)
(Tomoto et al., 2021)	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NA	-	12.0 (80%)
(Yogev-Seligmann et al., 2021)	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12.0 (75%)
(Kaufman et al., 2021)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NA	-	11.0 (73%)
(Thomas et al., 2020)	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/	-	11.0 (69%)
(Alfani et al., 2019)	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+/	+	+	+	11.0 (69%)
(Smith et al., 2013)	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+/	+	+	-	10.0 (62%)
(Chirles et al., 2017)	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	10.0 (62%)
(Henrique de Gobbi Porto et al., 2015)	-	+	+	+	+	+/	+/	-	+	-	+	+	+	+/	+/	-	8.0 (50%)
Nutrition																	
(Soininen et al., 2017)	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	NA	+	14.0 (93%)
(Soininen et al., 2021)	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	NA	+	14.0 (93%)
(Smith et al., 2010)	+	+	+	+	+	+/	+	+	+	+	+	+	+	+	NA	-	13.0 (87%)
(Zhang et al., 2016)	+	+	+	+	+	+	+/	+	+	+	+	+	-	+/	-	-	11.0 (69%)
(Köbe et al., 2017)	+	+	+	-	+	+/	+/	-	+	+	+	+	+	+	+/	+	11.0 (69%)
(Jemerén et al., 2015)	+	+	+	+	+	+/	+/	-	+	NA	+	+	+/	+	NA	-	9.0 (64%)
(Neth et al., 2020)	+	+	+	-	+	+	+/	-	+/	+	+	+	+	+	+	-	10.0 (62%)
(Schwarz et al., 2017)	+/	+	+	-	+	+/	+/	-	+	NA	+	+	+/	+	NA	-	7.0 (50%)
(Hama et al., 2020)	-	+/	+/	+	+	NA	+/	-	NA	+	+/	-	-	+	NA	-	4.0 (31%)
(Manzano Palomo et al., 2019)	-	+	+/	-	+	+/	+/	-	+	-	-	+/	-	-	NA	-	3.0 (20%)
Cognitive training																	
(Simon et al., 2018)	+/	+	+	-	+	+	+	+	+	+/	+	-	-	+	+	+	11.0 (69%)
(Li et al., 2019)	+/	+	+	+	+	-	+/	-	+	+	+	+/	+	+	+	+	11.0 (69%)
(Barban et al., 2017)	+	+	+	-	+	+	+/	-	+	+	+	-	-	+	+	+	11.0 (69%)
(Ciarmiello et al., 2015)	+/	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	10.0 (62%)
(Youn et al., 2019)	+	+	+	-	+	+	+/	-	+	+	+	-	+/	+	+	-	10.0 (62%)
(Belleville et al., 2011)	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	10.0 (62%)
(Zhang et al., 2019)	-	+	+	-	+	+	+/	-	NA	+	+	-	-	+	+	-	8.0 (57%)
(Park et al., 2019)	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+/	+	+/	+	+	-	-	9.0 (56%)
(Yang et al., 2016)	+/	+	+	-	+	+	+/	-	+	-	+	-	+/	+	-	+	8.0 (50%)
(Na et al., 2018)	-	+	+	-	+	+/	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	8.0 (50%)
(Vermeij et al., 2016)	-	+	+	-	+	+	+/	-	+	-	+	+/	-	+	-	+	8.0 (50%)
(Feng et al., 2018)	-	+	+	-	+/	+	+/	-	+	+	+	-	-	+/	+	-	7.0 (44%)
(Hohenfeld et al., 2017)	-	+	+	-	+	+/	-	-	+	-	+	+/	-	+	+	-	7.0 (44%)
Multidomain Intervention																	
(Train the Brain Consortium, 2017)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/	+	+	+	-	14.0 (88%)
(van Dalen et al., 2017)	+	+	+	+	+	+/	+	+	+	NA	+	+	+	+	NA	+/	12.0 (86%)
(Stephen et al., 2019)	+	+	+	+	+	+	+/	-	+	+	+	-	+	+	+	+	13.0 (81%)
(Delrieu et al., 2020)	+	+	+	+	+	+	+/	+	+	+	+	+	-	+	+	-	13.0 (81%)
(Broadhouse et al., 2020)	+	+	+	+	+	+/	+/	-	+	+	+	-	+	+	+	+	11.0 (69%)
(Stephen et al., 2020)	+	+	+	+	+	+	+/	-	+	+	+	-	+/	+	+	-	11.0 (69%)
(Köbe et al., 2016)	+/	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	10.0 (62%)
(Anderson-Hanley et al., 2018)	+	+/	+/	-	+	+	+/	-	+	-	+	+	+	+	+	-	9.0 (56%)
(Fotuhi et al., 2016)	-	+	+	-	+/	NA	-	-	NA	-	+	-	-	-	NA	-	3.0 (23%)

Quality criteria: #1 : adequate randomisation, #2 well-defined population, #3 : well-described inclusion/exclusion criteria, #4 : statistical power, #5 : clear outcome, #6 : groups are comparable, #7 : drop-out described, #8 : intention-to-treat, #9 : between-group comparisons, #10 : blinding for outcome evaluation, #11 : well-described intervention, #12 : description of compliance, #13 description of complications, #14 : clear neuroimaging protocols/analyses, #15 : correction for multiple testing, #16 : quality control procedures. NA : criteria not applicable.

Table 3. Among the 43 included studies, number of studies evaluating an imaging modality.

	GM sMRI	WM sMRI ^a	fMRI ^b	Amyloid PET imaging	Perfusion MRI ^c	Ultrasound ^d	Glucose met. PET imaging	Other met. imaging ^e
PE	4	2	3	1	3	1	1	0
Nutrition	8	1	1	0	2	0	2	1
CT	7	3	6	0	0	0	3	1
MD	6	3	2	0	1	0	1	0
Total	25	9	12	1	6	1	7	2

includes evaluation of white matter integrity with diffusion weighted imaging or evaluation of white matter hyperintensities on T2-FLAIR MRI.

^b : includes task- or resting state-fMRI.

^c : includes ASL or DSC-MRI.

^d : includes Doppler ultrasound.

^e : includes either PET or proton magnetic resonance spectroscopy.

Abbreviations: ASL=Arterial Spin Labeling, CT=Cognitive Training, DSC=Dynamic Susceptibility Contrast, FLAIR=Fluid Attenuated Inversion Recovery, fMRI=Functional MRI, GM=Gray Matter, MD=Multidomain, Met=Metabolism, MRI=Magnetic Resonance Imaging, PE=Physical Exercise, PET=Positron Emission Tomography, WM=White Matter.

a :

Table 4. Physical exercise (PE) interventions

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Vidoni et al., 2021)	CN, elevated cerebral amyloid or SUVR > 1.0 N = 117	I: 71.2 ± 4.8 70.5 % (F) C: 72.2 ± 5.3 61.5 % (F)	I: AE (treadmill walking) C: standard exercise public health information	52 wk 150' over 3-5 session/wk	52 wk Amyloid im.: N = 109 GM sMRI: N = 104	<ul style="list-style-type: none"> ↑ cardiorespiratory fitness. No effect of I on executive function, verbal memory, visuospatial function. No effect of I on global cerebral amyloid load, and whole brain or hipp. vol. 	14.0 (93%)
(ten Brinke et al., 2015)	probable MCI N = 39	I1: 76.07 ± 3.43 100 % (F) I2: 73.75 ± 3.72 100 % (F) C: 75.46 ± 3.93 100 % (F)	I1: AE I2: Resistance training C: Balance and tone training	6 mo 60' session 2x/wk	6 mo GM sMRI: N = 39	<ul style="list-style-type: none"> ↑ total hipp. vol. No effect of I2 on GM sMRI outcomes. Increase in left hipp. vol. associated with poorer performance in the number of words recalled post-interference (RAVLT). 	14.0 (88%)
(Tarumi et al., 2020)	aMCI N = 36	I: 67 ± 7 44 % (F) C: 66 ± 7 50 % (F)	I: AE C: stretching and toning	12 mo 25-30' session 3x/wk to 30-40' session 4-5x/wk	12 mo WMH im. & DTI: N = 36	<ul style="list-style-type: none"> minimally improves cognition (letter fluency performance). No effect of I on WM lesions or metrics derived from DTI. Peak oxygen uptake ↑ associated with attenuated ↑ in MD and AxD. No correlation between cognitive test scores and peak oxygen uptake or WM integrity. 	14.0 (88%)
(Tomoto et al., 2021)	aMCI N = 52	I: 64.8 ± 6.4 55 % (F) C: 66.1 ± 6.8 53 % (F)	See (Tarumi et al., 2020)	See (Tarumi et al., 2020)	12 mo Duplex ultrasonography & transcranial doppler & GM sMRI & WMH im*: N = 35	<ul style="list-style-type: none"> minimally improves cognition (letter fluency performance). ↓ carotid β-stiffness index and CBF pulsatility and ↑ global CBF. ↑ of cardiorespiratory fitness associated with ↑ of CBF, and ↓ of carotid β-stiffness and CBF pulsatility. No effect of I on WMH (see (Tarumi et al., 2020)) and total brain or hipp. vol. but global ↑ of WMH vol. and ↓ of hipp. and whole brain vol. ↑ front. activity during memory encoding (vs. C). 	12.0 (80%)
Yogev-Seligmann et al. (2021)	aMCI N = 27	I: 70.84 ± 5.53 38.5 % (F) C: 71.92 ± 6.4 50 % (F)	I: AE C: balance, gross motor coordination and light toning exercise	16 wk 40' session 3x/wk	16 wk t-fMRI: N = 27	<ul style="list-style-type: none"> ↑ neural synchronization in front., ins., cing., par., occ. and temp. cortices. I ↓ activity during memory encoding for C in front., par., occ. and cer. areas. No effect of I on cognition but ↑ of cardiorespiratory fitness associated with ↑ brain activity in front. areas for I. ↑ HBF in APOEε4 carriers. 	12.0 (75%)
(Kaufman et al., 2021)	CN, elevated cerebral amyloid or SUVR > 1.0 and hypertensive N = 44	71.8 ± 5.4 61 % (F)	See (Vidoni et al., 2021)	See (Vidoni et al., 2021)	52 wk Perf. MRI: N = 44	<ul style="list-style-type: none"> For APOEε4 carriers, ↓ SBP associated with ↑ HBF. After I, correlation between HBF and verbal memory for APOEε4 carriers; no interaction between I and APOEε4 status on visuospatial functioning, executive functioning or verbal memory. 	11.0 (73%)

Table 4. Physical exercise (PE) interventions (continued)

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Thomas et al., 2020)	aMCI N = 30	I: 66.4 ± 6.6 46.7 % (F) C: 66.1 ± 7.2 46.7 % (F)	See (Tarumi et al., 2020)	See (Tarumi et al., 2020)	12 mo Perf. MRI & GM sMRI: N = 30	<ul style="list-style-type: none"> •LM and cardiorespiratory fitness improves after I group. •No effect of I on GMV. •↑ CBF in ACC, ↓ CBF in PCC. •For all participants, CBF in ACC and front. areas correlated with LM. •MCI and HOA both improve on RAVLT and COWAT tests after I. 	11.0 (69%)
(Alfimi et al., 2019)	MCI N = 15 HOA N = 17	MCI: 80.5 ± 5.8 60.0 % (F) HOA: 76.5 ± 7.2 82.4 % (F)	I: AE	12 wk 30' session 4x/wk	12 wk Perf. MRI: N = 32	<ul style="list-style-type: none"> •Elevated CBF at baseline in left ins. for MCI vs. HOA attenuated after I. •For MCI, negative correlation between COWAT and CBF in the left ins. and ACC. •For MCI, I ↓ CBF in left ACC and right inf. front. gyrus. For HOA, I ↑ CBF in right ACC. 	11.0 (69%)
(Chirles et al., 2017)	MCI N = 16 HOA N = 16	MCI: 79.6 ± 6.8 63 % (F) HOA: 76.1 ± 7.2 81 % (F)	See (Alfimi et al., 2019)	See (Alfimi et al., 2019)	12 wk rs-fMRI: N = 32	<ul style="list-style-type: none"> •MCI and HOA both improve on verbal memory (RAVLT) after I. •↑ connectivity between PCC/PCu and left postcentral gyrus for MCI and HC; •↑ connectivity between PCC/PCu and right par. lobe for MCI and ↓ connectivity for HOA. 	10.0 (62%)
(Smith et al., 2013)	MCI N = 17 HOA N = 18	MCI: 78.7 ± 7.5 59 % (F) HOA: 76.0 ± 7.3 83 % (F)	See (Alfimi et al., 2019)	See (Alfimi et al., 2019)	12 wk t-fMRI: N = 34	<ul style="list-style-type: none"> •MCI and HOA improve on RAVLT Trial 1, and peak aerobic capacity after I. •For MCI and HC, I ↓ task activation for left precentral gyrus, left lentiform, left PCu, right sup. par. lobule/angular gyrus, right sup./mid. temp. gyrus, left lat. occ. gyrus and left cer. 	10.0 (62%)
(Henrique de Gobbi Porto et al., 2015)	MCI N = 40	70.3 ± 5.4 77.5 % (F)	I: AE	24 wk 30-50' session 2x/wk	24 wk Glc met. im.: N = 40	<ul style="list-style-type: none"> •↑ improves cognition (ADAS-COG). •↓ glc metabolism in ACC which correlates with improvement of visuospatial function/attentional functions (cROCF). •↓ glc metabolism in ACC which negatively correlates with increase in the right retrosplenial cortex. 	8.0 (50%)

Abbreviations: ↓=decrease, ↑=increase, ACC=Anterior Cingulate Cortex, AD=Alzheimer Disease, ADAS-COG=Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, APOE=Apolipoprotein E, AE=Aerobic Exercise, aMCI=Amnesic Mild Cognitive Impairment, AxD=Axial Diffusivity, C=Control condition, CBF=Cerebral Blood Flow, Cer=Cerebellum, Cing=Cingulate, cROCF=Copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure, CN=Cognitively Normal, COWAT=Controlled Oral Word Association Test, F=Female, Front=Frontal, Glc=Glucose, GM sMRI=Grey Matter structural Magnetic Resonance Imaging, GMV=Grey Matter Volume, Hipp=Hippocampus, HBF=Hippocampal Blood Flow, HOA=Healthy Older Adults, I=Intervention, Inf=Inferior, Ins=Insula, LM=Lateral, LM=Logical Memory, M=Male, MCI=Mild Cognitive Impairment, Met=Metabolism, MD=Mean Diffusivity, Mid=Middle, Mo=Months, MRI=Magnetic Resonance Imaging, Occ=occipital, Par=parietal, PCC=Posterior Cingulate Cortex, PCu=Precuneus, Perf=Perfusion imaging, RAVLT=Rey Auditory Verbal Learning Test, rs-fMRI= Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging, Sup=Superior, SUVR=Standard Uptake Value Ratio, Temp=temporal, t-fMRI=Task Functional Magnetic Resonance Imaging, Vol=Volume, Wk=Week, WM=White Matter, WMH=White Matter Hyperintensities.

* In order to simplify, we reported the minimum number of data provided for the different imaging metrics.

Table 5. Positive and negative results for each intervention (see Figure 2) and according to neuroimaging modalities.

	+(C)	-(C)	+(NC)	-(NC)
PE				
nCI(N=2, k=4)	GM sMRI (k=1, q=88%)	GM sMRI (k=2, q=90%) Amyloid im. (k=1, q=93%)	k=0	k=0
CI (N=8, k=11)	Ultrasound (k=1, q=80%) fMRI (k=1, q=75%) Perf. MRI (k=1, q=69%)	WM sMRI (k=2, q=88%) GM sMRI (k=2, q=74%)	fMRI (k=2, q=62%) Perf. MRI (k=1, q=69%) Glc met. im. (k=1, q=50%)	k=0
Nutrition				
nCI (N=1, k=2)	k=0	Perf. MRI (k=1, q=62%) GM sMRI (k=1, q=62%)	k=0	k=0
CI (N=7, k=10)	GM sMRI (k=3, q=83%) Perf. MRI (k=2, q=56%) fMRI (k=1, q=69%) Glc met. im. (k=1, q=20%)	GM sMRI (k=2, q=66%) WM sMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0
CT				
nCI (N=2, k=5)	WM sMRI (k=1, q=62%)	GM sMRI (k=1, q=62%)	k=0	Glc met. im. (k=1, q=50%) GM sMRI (k=1, q=50%) WM sMRI (k=1, q=50%)
CI (N=11, k=21)	GM sMRI (k=3, q=46%) fMRI (k=5, q=59%) Glc met. im. (k=1, q=62%) Other met. im. (k=1, q=50%)	Other met. im. (k=3, q=50%) Glucose met. (k=1, q=56%)	GM sMRI (k=3, q=50%) WM sMRI (k=1, q=50%) fMRI (k=2, q=53%) Glc met. im. (k=1, q=50%)	k=0
MD				
nCI (N=4, k=5)	WM sMRI (k=1, q=69%)	WM sMRI (k=2, q=83%) Glc met. im. (k=1, q=81%) GM sMRI (k=1, q=81%)	k=0	k=0
CI (N=4, k=6)	GM sMRI (k=2, q=66%) Perf. MRI (k=1, q=88%) fMRI (k=1, q=88%)	GM sMRI (k=1, q=88%)	GM sMRI (k=1, q=23%)	k=0

Results on WM can include results on white matter integrity evaluated using diffusion weighted imaging or results on WM hyperintensity. These two types of results are considered and counted separately but grouped under the same appellation of WM structure in this table. For a set of k results, the mean quality q of the studies from which the results were reported was specified.

Were not included in this table results from intervention intermediate timepoints (Delrieu et al., 2020 : results at 6 months, Soyninen et al., 2017) or followup measures (Broadhouse et al., 2020 : results at 18 months), from a mixed sample of participants (Neth et al., 2020 : ketone uptake and glucose metabolism), and studies reporting only results from correlation analyses (Anderson-Hanley et al., 2018; Hama et al., 2020; Vermeij et al., 2016), or analyzing specific subgroups within a clinical trial (Jerneřen et al., 2015; Kaufman et al., 2021).

Abbreviations: + (C)=number of positive results from studies including a control group, - (C) =number of negative results from studies including a control group, + (NC)= number of positive results from studies without a control group, - (NC)=number of negative results from studies without a control group, CI=Cognitive Impairment, CT=Cognitive Training, fMRI=Functional MRI, GM=Gray Matter, Im=Imaging, k=number of results from all modalities of N studies, MD=Multidomain, Met=Metabolism, MRI=Magnetic Resonance Imaging, N=number of studies, nCI=No Cognitive Impairment, PE=Physical Exercise, q=Mean quality score, sMRI=Structural MRI, WM=White matter.

Table 6. Nutritional interventions

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Soininen et al., 2017)	prAD N = 311	I: 71.3 ± 7.0 47% (F) C: 70.7 ± 6.2 54% (F)	I: LipiDiDiet (medical food Souvenaid) C: Control drink	24 mo 125 mL daily supplementation	24 mo GM sMRI: N = 200	<ul style="list-style-type: none"> •No effect of I on NTB composite z-score, but less worsening on CDR-SB. •I reduced hipp. atrophy and ventricles enlargement; no effect on whole brain volume. 	14.0 (93%)
(Soininen et al., 2021)	prAD N = 311	I: 71.3 ± 7.0 47% (F) C: 70.7 ± 6.2 54% (F)	I: LipiDiDiet (medical food Souvenaid) C: Control drink	36 mo See (Soininen et al., 2017)	36 mo GM sMRI N = 75	<ul style="list-style-type: none"> •I reduced decline in CDR-SB, NTB composite z-score and NTB memory domain. •Less deterioration of hipp., whole brain and less ↑ of ventricular volumes after I. 	14.0 (93%)
(Smith et al., 2010)	MCI N = 168	I: 77.0 ± 5.2 58.8% (F) C: 76.2 ± 4.5 62.7% (F)	I: B vitamin C: Placebo	2 years daily supplementation of folic acid (0.8 mg) vitamin B-6 (20 mg), vitamin B-12 (0.5 mg)	2 years GM sMRI: N = 168	<ul style="list-style-type: none"> •I ↓ brain atrophy. •I had greater effect with higher baseline Hcy levels. •Negative association between atrophy rate and cognition. 	13.0 (87%)
(Zhang et al., 2016)	MCI N = 240	I: 74.49 pm 2.65 64.17% (F) C: 74.57 ± 3.31 65.83% (F)	I: Algal DHA C: Corn oil	12 mo daily supplementation of 2g of ω3 intake (algal DHA)	12 mo GM sMRI: N = 240	<ul style="list-style-type: none"> •I ↑ cognitive capacity (Full-Scale IQ, WAIS-RC Information and Digit Span tests). •I ↑ hipp. and total cerebrum volumes; no effect on ventricular volume. •Cognition correlated with total hipp. and ventricles volumes. •No effect on memory. 	11.0 (69%)
(Köbe et al., 2017)	aMCI N = 40	I: 65 ± 9 56% (F) C: 69 ± 7 50% (F)	I: Resveratrol C: Olive oil	26 wk daily supplementation, 200 mg resveratrol and 350 mg quercetin	26 wk GM sMRI & DTI & rs-fMRI: N=30	<ul style="list-style-type: none"> •I ↑ FC between hipp. and angular cortex. •No effect on hipp. MD •Preserves hipp. volume (trend). 	11.0 (69%)
(Jernerén et al., 2015)	MCI N = 168	76.6 (75.9, 77.3) (95% CI) 60.7% (F)	See (Smith et al., 2010)	See (Smith et al., 2010)	2 years GM sMRI: N = 168	<ul style="list-style-type: none"> •I affects conjointly with baseline EPA and DHA status atrophy. •I more efficient in subjects with high baseline EPA and DHA status; no effect on subjects with low <i>omega3</i>. 	9.0 (64%)
(Neth et al., 2020)	MCI N = 9 SMC N = 11	SMC: 64.9 ± 7.9 82% (F) MCI: 63.4 ± 4.0 67% (F)	I: Mediterranean ketogenic diet (MMKD) C: American Heart Association Diet (AHAD)	first diet (6wk) then washout (6wk) then second diet (6wk) target macronutrient composition, 5%–10% carbohydrate, 60%–65% fat, 30% protein	18 wk Perf. MRI & GM sMRI: N = 20 Glc & Ketone body met. im.: N = 5	<ul style="list-style-type: none"> •MCI and SMC improved on FCSRT after I and C, but not on ADAS-Cog story recall. •I ↑ CSF Aβ42 and CSF Aβ42/tau ratio levels for MCI and SMC and ↓ tau levels for MCI. •No effect of I or C on GMV for MCI nor for SMC. •No effect of I or C on glc met, but ↑ of ketone body uptake after I (pooled MCI and SMC). •I ↑ perfusion in left PH and right temp. areas (due to MCI). 	10.0 (62%)

Table 6. Nutritional interventions (continued)

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Hama et al., 2020)	MCI with folate deficiency N = 45	79.7 ± 7.9 37.8 % (F)	I: Folate supplementation	28 to 63 days 5 mg daily supplementation	Followup (28 to 63 days) GM sMRI: N = 30	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HCy levels. • ↑ MMSE score. • Baseline hipp. atrophy not associated with change in MMSE. • ↓ preserved memory performance, executive function and attention. No effect of I on rate of progression of dementia, but stabilized/improved evolution reported in SCS. • No effect on vascular risk factors but hypercholesterolemia ↓ after I. • Worsening of glc met. in C only. 	4.0 (31%)
(Manzano Palomo et al., 2019)	MCI N = 41	I: 72.18 ± 6.34 47.1 % (F) C: 68.08 ± 8.54 66.7 % (F)	I: medical food Souvenaid C: no treatment	1 year n.s	1 year Glc met. im.: N = 39	<ul style="list-style-type: none"> • Worsening of glc met. in C only. 	3.0 (20%)
(Schwarz et al., 2017)	aMCI N = 13	I: 67 ± 9 38 % (F) C: 66 ± 9 60 % (F)	I: ω3 diet C: Sunflower oil	26 wk 2200 mg daily intake	26 wk Perf. MRI: N = 13	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ CBF and volume in post. cortical regions. 	7.0 (50%)

Abbreviations: ↓=decrease, ↑=increase, Aβ=amyloid β, ω3=Omega-3, AD=Alzheimer Disease, ADAS-Cog=Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, aMCI=Amnesic Mild Cognitive Impairment, C=Control condition, CBF=Cerebral Blood Flow, CDR-SB=clinical dementia rating-sum of boxes, CSF=Cerebrospinal Fluid, DHA=docosahexaenoic acid, DTI=Diffusion Tensor Imaging, EPA=eicosapentaenoic acid, F=Female, FC=Functional Connectivity, FCSRT=Free and Cued Selective Reminding Test, glc=glucose, GMV=Grey Matter Volume, GM sMRI=Grey Matter structural Magnetic Resonance Imaging, HCy=Homocysteine, hipp=Hippocampus, I=Intervention, Im=Imaging, IQ=Intelligence Quotient, M=Male, MCI=Mild Cognitive Impairment, MD=Mean Diffusivity, Met=Metabolism, MMSE=Mini-Mental State Examination, Mo=Months, MRI=Magnetic Resonance Imaging, NTB=Neuropsychological Test Battery, n.s=Not specified, Perf=Perfusion imaging, PH=parahippocampal, Post=posterior, prAD=prodromal AD, rs-fMRI=Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging, SCS=Subjective Changing Scale, SMC=Subjective Memory Complaint, temp=temporal, WAIS-RC=Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Wk=Week.

Table 7. Cognitive training (CT) interventions

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Simon et al., 2018)	aMCI N = 30	I: 73.3 ± 5.9 73.3 % (F) C: 71.0 ± 6.5 80 % (F)	I: mnemonic strategy training C: education program	2 wk 1h session 2x/wk	2 wk: t-fMRI (memory encoding task): N = 30	<ul style="list-style-type: none"> • face-name memory improved post-training and at 1 and 3 mo after end of I; SUT recognition task improved at 1 mo and post training; SUT free recall at 1 mo of training. Self-reported improvement for I group in their memory abilities post-training. • ↑ task-induced activation in the left ant. temp. lobe. 	11.0 (69%)
(Barban et al., 2017)	aMCI N = 23 Mild AD N = 22 HOA N = 25	aMCI I: 71.4 ± 6.6 30 % (F) C: 72.8 ± 5.7 46 % (F) Mild AD I: 76.4 ± 6 64.3 % (F) C: 73.9 ± 4.7 63 % (F) HOA I: 69.9 ± 5.6 66.7 % (F) C: 71 ± 6.8 77 % (F)	I: CCT (focused on memory, executive functions, attention and reasoning) C: active control	3 mo of I followed by 3 mo of C or vice versa 1h session 2x/wk	6 mo rs-fMRI: N = 61	<ul style="list-style-type: none"> • I improved memory on the whole sample (mainly driven by aMCI) and attention (mainly driven by mAD). • DMN FC : I ↑ connectivity of PCu for the whole sample, ↓ FC in med. sup. front. gyrus for aMCI (vs. HOA, FC ↑ for HOA), and ↓ FC in med. temp. lobe for mAD. • Whole brain FC : For aMCI, I ↑ BC of the orbito-front. region and ↓ BC of cer., and ↓ Th. ↔ hipp., Th. ↔ globus pallidus, and cer. ↔ cu FC. • For mAD, ↑ BC of the right ant. cingu. and ↑ calcarine cortices ↔ left med. temp. lobe FC. • No effect of I on FC for HOA. 	11.0 (69%)
(Li et al., 2019)	MCI N = 141	69.5 ± 7.3 39 % (F) C: 71.5 ± 6.8 66.7 % (F)	I: CCT (working & episodic memory speed of calculation, visual search, alertness, mental rotation, and images re-arrangement tasks) C: control group	6 mo 3-4 session/wk with a total of 120-160'	6 mo rs-fMRI: N = 141	<ul style="list-style-type: none"> • improved cognition (MMSE, ACER Attention and Memory, CFT copy, CWST interference index) at 6 mo; no ≠ at 12 mo. • ↑ regional activity in bilat. temp. poles, ins. and left PH areas at 6 mo. 	11.0 (69%)
(Belleville et al., 2011)	aMCI N = 15 HOA N = 15	aMCI: 70.13 ± 7.34 73.3 % (F) HOA: 70 ± 7.26 66.7 % (F)	I: episodic memory training	6 wk 2h session 1x/wk	6 wk t-fMRI (verbal encoding and retrieval tasks): N = 30	<ul style="list-style-type: none"> • improved word recall in MCI and HOA. • For MCI with encoding task, ↑ activation after I (par. lobule, front., cer., temp., ins. and basal ganglia areas). For retrieval task, ↑ activation (par., prefront., PCC, ins. and temp. areas). No effect on hipp target region. • For HOA, ↑ activation during retrieval and ↓ activation during encoding, after I. Effect on hipp target region. • I ↓ ≠ in activation between MCI and HOA in cing./med. front. gyrus and in the right par. lobe. 	10.0 (62%)

Table 7. Cognitive training (CT) interventions (continued)

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Ciarmiello et al., 2015)	aMCI N = 30	I: 71.22 ± 7.66 60 % (F) C: 71.95 ± 7.13 53.3 % (F)	I: training on attention, executive functions, memory domains C: usual lifestyle with regular meetings with a psychologist	4 mo 45' session 2x/wk	4 mo Glc met. im.: N = 30	<ul style="list-style-type: none"> •No effect of I on cognition. •I modifies glc met. in front., temp. sup., fusiform gyrus, caudate nuclei and ant. cing. areas. •For I, association between evolution of glc met. and cognitive performance, attention and executive function. 	10.0 (62%)
(Youn et al., 2019)	SMC N = 201	I: 69.9 ± 5.10 64 % (F) C: 69.11 ± 4.6 60 % (F)	I: metamemory training C: general education on memory	10 wk 90' session 1x/wk	10 wk GM sMRI & DTI: N = 49	<ul style="list-style-type: none"> •After I, ↑ in long-term delayed free recall of verbal memory, categorical fluency, and in the Boston naming test. •I ↓ MD in left sup. longitudinal fasciculus, left corona radiata, left external capsule, corpus callosum, and left post. limb of the internal capsule. •No effect of I on FA, RD and AxD. •Trend for ↑ in prefront. cortex. 	10.0 (62%)
(Zhang et al., 2019)	aMCI N = 17	75.2 ± 3.8 64.7 % (F)	I: CCT (reasoning, memory, visuospatial skill, language, calculation, and attention cognitive domains) C: no cognitive training	12 wk 1h session 2x/wk	12 wk GM sMRI: N = 12	<ul style="list-style-type: none"> •No effect of I on cognition. •↑ GMV in right angular gyrus. •Correlation between GMV in the right angular gyrus area and scores on the immediate recall component of the HVLTR and on the BVMT-R. 	8.0 (57%)
(Park et al., 2019)	aMCI N = 50	I: 70.7 ± 7.5 52 % (F) C: 69.7 ± 8.4 60 % (F)	I: training mainly on memory, frontal lobe function, and orientation domains C: no cognitive training	12 wk Home-based cognitive intervention (daily 30' homework)+ hospital visit 1 day/wk	12 wk Glc met. im.: N = 32	<ul style="list-style-type: none"> •I improved performance on the COWAT test at 12 and 24 wk. •I had no effect on glc met. 	9.0 (56%)
(Yang et al., 2016)	aMCI N = 25	I: 67.8 ± 9.7 54.5 % (F) C: 67.1 ± 9.5 42.9 % (F)	I: memory training (verbal and visual association strategies to improve memory) C: Yoga training	12 wk 60' session 1x/wk + 12' daily homework	12 wk GM sMRI: N = 25 1H-MRS* N = 17	<ul style="list-style-type: none"> •I ↑ GMV of the dorsal ACC; not hipp. •Cho compounds ↓ after I in hipp. only. •No effect of I on GABA, Glx, NAA/NAAG met. 	8.0 (50%)
(Na et al., 2018)	HOA N = 10 SMI N = 6 MCI N = 10	HOA: 60.6 ± 5.3 90 % (F) SMI: 62.2 ± 4.0 66.7 % (F) MCI: 65.3 ± 4.0 80 % (F)	I: CCT (attention, executive function, memory, calculation, visuospatial function, motor skills, problem-solving and working memory domains) C: no cognitive training	12 wk 40' session 2x/wk	12 wk Glc met. im. & GM sMRI & DTI: N = 26	<ul style="list-style-type: none"> •I improved language and attention/psychomotor speed in HOA. •No effect of I on cognitive outcomes for SMI. •I improved TMT-B&W-B, memory and executive-function in MCI. •For MCI participants, I ↑ activation for Glc imaging data in left ant. ins., left ACC and right lat. temp. cortex, ↑ cortical thickness in rostral ACC, and ↑ FA in many regions including the ACC. No effect of I on imaging outcomes for HOA and SMI. 	8.0 (50%)

Table 7. Cognitive training (CT) interventions (continued)

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Vermeij et al., 2016)	aMCI N = 18 HOA N = 23	aMCI: 68.4 ± 6.3 22.2 % (F) HOA: 70.1 ± 5.4 43.5 % (F)	I: CCT (working memory domain)	5 wk 45' session 5x/wk	3 mo after the end of I GM sMRI & WMH im.: N = 31	<ul style="list-style-type: none"> improved digit span and spatial span for MCI and HOA (maintained at 3 mo followup) and figural fluency (RFFT). Global brain and hipp. atrophy associated with participants' performance on neuropsychological outcomes. Higher WMH lesions associated with increased spatial span backward performance at the 3 mo followup. 	8.0 (50%)
(Feng et al., 2018)	aMCI N = 25	I1: 69.63 ± 3.54 50 % (F) I2: 72.13 ± 3.56 50 % (F) C: 68.13 ± 2.80 55.6 % (F)	I1: CT on memory, reasoning, problem-solving ability, and visual-spatial reading skills (MDCT) I2: reasoning (SDCT) C: passive control	12 wk 1h session 2x/wk	12 wk GM sMRI: N = 23 rs-fMRI: N = 25	<ul style="list-style-type: none"> ≠ between I1, I2 and C for GMV of mid. front., sup. par. lobule, inf. temp., fusiform gyrus, and ventral V3 areas. Within I1: Reho ↑ for front. and both ↑ and ↓ for temp. and occ. areas; I2: Reho ↑ for temp. and occ., and both ↑ and ↓ in front. areas; C: Reho ↑ for temp. and occ. and ↓ for front. areas. 	7.0 (44%)
(Hohenfeld et al., 2017)	prAD N = 10 HOA N = 16 SH N = 4	HC: 63.5 ± 6.7 44 % (F) prAD: 66.2 ± 8.9 20 % (F) SH: 64.8 ± 9.5 25 % (F)	I: neurofeedback training (real-world filepath encoding) C: sham feedback	Pre-session to encode the filepath followed by 3 days of training	Post training GM sMRI & rt-fMRI: N = 30	<ul style="list-style-type: none"> Improvement after I within HOA and prAD for visuospatial memory performance and within HOA for the WMS backward digit-span task and in MoCa. No ≠ for SH. Activation of the target region left PH gyrus for HOA and prAD during I, but no ≠ over the course of the I for PSC. No activation of left PH gyrus and no ≠ over the course of the I for PSC for SH. FC modified during I for left PH gyrus and right PCu for HOA and for right PCu for prAD (GCA). ↑ of GMV in right PCu and right sup. med. front. gyrus in prAD and HOA. 	7.0 (44%)

Abbreviations: ↔=Between, ↓=Decrease, ≠=Different, ↑=Increase, ¹H-MRS=Proton magnetic resonance spectroscopy, ACC=Anterior Cingulate Cortex, ACER=Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, AD=Alzheimer Disease, aMCI=Amnesic Mild Cognitive Impairment, Ant=Anterior, AxD=Axial Diffusivity, BC=Betweenness Centrality, Bilat=Bilateral, BVMT-R=Brief Visuospatial Memory Test-Revised, C=Control condition, CCT=Computerized Cognitive Training, Cer=Cerebellum, Cing=Cingulum, Cingu=Cingulum, CFT=Rey-Osterrieth complex figure test, COWAT=Controlled Oral Word Association Test, Cu=Cuneus, CWST=Color Word Stroop test, Cho=choline, DTI=Diffusion Tensor Imaging, EEG=Electroencephalography, F=Female, FA=Fractional anisotropy, FC=Functional Connectivity, Front=Frontal, GABA=Gamma-AminoButyric Acid, Glc=glucose, Glx=glutamate-Glutamine, NAA/NAAG=N-Acetyl Aspartate and N-Acetylaspartyl-Glutamate, GCA=Granger Causality Analysis, GDS=Geriatric Depression Scale, GM sMRI=Grey Matter structural Magnetic Resonance Imaging, GMV=Grey Matter Volume, Hipp=Hippocampus, HOA=Healthy Older Adults, HVLT-R=Hopkins Verbal Learning Test-Revised, I=Intervention, Im=Imaging, Inf=Inferior, Ins=Insula, Lat=Lateral, M=Male, MCI=Mild Cognitive Impairment, MD=Mean Diffusivity, Med=Medial, Met=Metabolism, Mid=Middle, MMSE=Mini-Mental State Examination, Mo=months, MoCa=Montreal Cognitive Assessment, MRI=Magnetic Resonance Imaging, Occ=Occipital, Par=Parietal, PCC=Posterior Cingulate Cortex, PCu=Preuncus, PH=parahippocampal, Post=Posterior, prAD=Prodromal AD, PSC=Percent Signal Change, RBANS=Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, Reho=Regional Homogeneity, RD=Radial Diffusivity, rs-fMRI=Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging, rt-fMRI=Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging, SMC/SMI=Subjective Memory Complaints/Impairment, SH=Sham condition for Healthy Older Adults, Sup=Superior, SUT=Strategy Use Task, Temp=Temporal, t-fMRI=task Functional Magnetic Resonance Imaging, Th=Thalamus, TMT-B&W-B=Trail-Making Test - Black & White, V3=visual cortex area V3, W/k=Week, WMS=Wechsler Memory Scale. * We only reported the minimum number of participants for ¹H-MRS GABA data. Number of participants for ¹H-MRS Glx, Cho and NAA/NAAG vary around 20 participants.

Table 8. Multidomain (MD) preventive interventions

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Train the Brain Consortium, 2017)	MCI N = 113	74.5 ± 4.6 48.7 % (F)	I: physical, CT & music therapy C: usual lifestyle	7 mo CT : 2x1h session 3x/wk Musical activity: 1h session 1x/wk PE: 1h session 3x/wk	7 mo Perf MRI & GM sMRI: N = 70 t-fMRI (visuo-spatial attention task): N = 50	<ul style="list-style-type: none"> improved cognition (ADAS-cog) No effect of I on hipp vol. nor on PH vol. ↑ CBF in PH area; not hipp. BOLD signal ↑ within C. 	14.0 (88%)
(van Dalen et al., 2017)	High systolic blood pressure N = 126	I: 77.3 ± 2.6 53% (F) C: 77.1 ± 2.4 53% (F)	I: multidomain cardiovascular intervention, lifestyle advice, eventual drug treatment for hypertension, dyslipidemia, diabete C: usual care	6 years session 4x/mo	6 years WMH im.: N = 126	<ul style="list-style-type: none"> No effect of I on WMH No effect of I on lacunar infarcts development I effect ↑ with ↑ WMH vol. at baseline 	12.0 (86%)
(Stephen et al., 2019)	Increased risk of dementia (CAIDE) N = 132	I: 70.3 42.6 % (F) C: 69.8 51.5% (F)	I: NA, PE, CT, & management of metabolic and vascular risk factors C: regular health advice	2 years NA: 9 to 1-3 session PE: 30-60' session 2-4x/wk to 45-60' session 2-3x/wk. CT: 10-15' individual CCT 3x/wk + 10x 60-90' group training session Management risk factors : 10 session	2 years GM sMRI: N = 112	<ul style="list-style-type: none"> No effect of I on total and hipp. brain vol and AD signature areas cortical thickness, nor on WM lesions Participants with higher cortical thickness on AD signatures areas benefit more from I on processing speed. 	13.0 (81%)
(Delrieu et al., 2020)	Older adults with SMC, limitation in one IADL, or slow gait speed N = 67	76.37 ± 4.23 73 % (F)	I: MD intervention (CT, demonstrations about PE, NA) with or without ω-3 C: no MD	12 mo MD : 2h session (1h CT, 45' PE demos, 15' NA) 12x for first 2 mo, then 1h session/mo + 2h session at 12 mo. ω-3: 400 mg DHA + max. 112.5 mg EPA daily	12 mo: Glc met. im.: N = 57	<ul style="list-style-type: none"> No effect of I on meta-ROI (PCC, angular gyrus, temp. areas) global SUVR at 6 or 12 mo No effect of I on cognitive composite score at 6 or 12 mo For voxel-wise exploratory analysis, ↑ metabolism at 6 mo in right hipp. right post. cing, left post. PH areas, and right ins. cortex for I compared to C. No effect of I at 12 mo. 	13.0 (81%)

Table 8. Multidomain (MD) preventive interventions (continued)

Study	Population(s)	Mean age (sd) Gender (F)	Intervention description	Intervention length/freq.	Imaging data at follow up	Main findings	Note
(Broadhouse et al., 2020)	MCI N = 84	69.5 ± 6.6 69 % (F)	I1 : PRT+CCT I2 : PRT+SHAM I3 : CCT+SHAM C : SHAM+SHAM	6 mo 90' session 2-3x/wk	6 mo GM sMRI: N = 79 rs-fMRI: N = 72	<ul style="list-style-type: none"> I2 improved cognition (ADAS-cog) and executive functions, compared to C 12 mo after intervention has ended (18 mo). Long-term effect, at 18 mo, of I1 and I2 on atrophy rate of left hipp compared to C. Short-term effect of I1 and I2 at 6, but not at 18 mo on left PCC cortical thickness. Combined I1+I2 ↑ PCC and hipp FC at 18 mo compared to combined I3+C, but no effect of I1, I2 or I3 alone versus C. ↑ improved NTB score. FA ↓ after I. In C, FA change correlated to NTB total score change; RD change negatively correlated to changes in NTB total score, NTB executive function and memory scores. No effect of I on executive function, memory, sensorimotor speed and attention. GMV ↑ after I in front., par. and cing. cortex areas. Decrease in homocysteine concentration associated with higher mean GMV of in the mid. front. cortex. 	11.0 (69%)
(Stephen et al., 2020)	Increased risk of dementia (CAIDE) N = 60	I: 70.02 ± 4.2 41 % (F) C: 69.55 ± 3.9 50% (F)	See (Stephen et al., 2019)	See (Stephen et al., 2019)	2 years DTI: N = 60	<ul style="list-style-type: none"> Within I1 and I2 groups, improvement on executive function at 6 mo; I1 improved earlier at 3 mo. Greater exercise dose associated with ↑ of PFC and ACC volumes, and greater memory performance associated with ↑ DL/PCF volume. 	11.0 (69%)
(Köbe et al., 2016)	aMCI N = 22	I: 70 ± 7.2 31% (F) C : 70 ± 5.2 44% (F)	I: ω-3 intake, AE, cognitive stimulation C: ω-3 intake, non AE training	6 mo ω-3: 2200 mg/day AE: 45' session 2x/wk CT: 13x 90' session	6 mo GM sMRI: N = 20	<ul style="list-style-type: none"> Within I1 and I2 groups, improvement on executive function at 6 mo; I1 improved earlier at 3 mo. Greater exercise dose associated with ↑ of PFC and ACC volumes, and greater memory performance associated with ↑ DL/PCF volume. 	10.0 (62%)
(Anderson-Hanley et al., 2018)	MCI/screened for MCI N = 111	78.1 ± 9.9 66% (F)	I1: PE (pedaling) + low cognitive demand task I2: PE + high cognitive demand task I3: videogame C: pedal-only*	6 mo 20' session 2x/wk to 45' session 3x/wk	6 mo GM sMRI: N = 8	<ul style="list-style-type: none"> Improvement on cognition (≥ 3/10 areas of cognition). Preservation or growth of hipp. vol. for 12/17 participants. 	9.0 (56%)
(Fotuhi et al., 2016)	MCI N = 127	70.69 ± 10.53 63% (F)	Personalized CCT, counseling/brain coaching, neurofeedback training.	12 wk CT+Neurofeedback: 2h session 1x/wk Counseling: 1h session 1x/wk	12 wk GM sMRI: N = 17	<ul style="list-style-type: none"> Improvement on cognition (≥ 3/10 areas of cognition). Preservation or growth of hipp. vol. for 12/17 participants. 	3.0 (23%)

Abbreviations : ↓=decrease, ↑=increase, ACC=Anterior Cingulate Cortex, AD=Alzheimer's Disease, ADAS-cog=Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, AE=Aerobic Exercise, aMCI=Amnesic Mild Cognitive Impairment, BOLD=Blood Oxygen Level Dependent, C=Control condition, CAIDE=Cardiovascular Risk Factors Aging and Incidence of Dementia, CBF=Cerebral Blood Flow, CCT=Computerized Cognitive Training, CCT+SHAM=computerized cognitive training and sham exercise, Cing=Cingulate, CT=Cognitive Training, DL/PCF=Dorsolateral Prefrontal Cortex, DTI=Diffusion Tensor Imaging, F=Female, FA=Fractional Anisotropy, Front=Frontal, Glc=Glucose, GM sMRI=Grey Matter Volume, Hipp=Hippocampus, I=Intervention, IADL= Instrumental Activity of Daily Living, Im=Imaging, Ins=Insula, M=Male, MD=Multidomain, MCI=Mild Cognitive Impairment, Met=Metabolism, Mo=months, NA=Nutritional Advice, Mid=Middle, MRI=Magnetic Resonance Imaging, NTB=Neuropsychological Test Battery, Par=Parietal, PCC=Posterior Cingulate Cortex, PE=Physical Exercise, Perf=Perfusion Imaging, PFC=Prefrontal Cortex, PH=parahippocampal, Post=Posterior, PRT+CCT=progressive resistance and computerized cognitive training, PRT+SHAM=progressive resistance and cognitive sham training, RD=Radial Diffusivity, ROI=Region Of Interest, rs-fMRI=Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging, RT=Resistance Training, SHAM+SHAM=Sham physical and sham cognitive training, SMC=Spontaneous Memory Complaint, SUVR=Standard Uptake Value Ratio, Temp=Temporal, t-fMRI=Task Functional Magnetic Resonance Imaging, Wk=Week, WM=White Matter, WMH=White Matter Hyperintensities.
*The pedal-only group was recruited through the Cybercycle Study (Anderson-Hanley et al., 2012).

Table 9. Effects of interventions on brain regions (see Figure 3) for each modality.

Region	All (N=14)		PE (N=3)		Nutrition (N=3)		CT (N=5)		MD (N=3)	
	Effect	No Effect	Effect	No Effect	Effect	No Effect	Effect	No Effect	Effect	No Effect
ACC (N=3)	Perf. MRI (k=1, q=69%) Glc met. im. (k=1, q=62%) GM sMRI (k=1, q=50%)	Ot. met. im. (k=4, q=50%)	Perf. MRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0	Glc met. im. (k=1, q=62%) Perf. MRI (k=1, q=50%)	Ot. met. im. (k=4, q=50%)	k=0	k=0
CN (N=1)	Glc met. im. (k=1, q=62%)	k=0	k=0	k=0	k=0	k=0	Glc met. im. (k=1, q=62%)	k=0	k=0	k=0
Cer (N=1)	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0
Front (N=4)	fMRI (k=2, q=72%) GM sMRI (k=1, q=62%) Glc met. im. (k=1, q=62%)	k=0	fMRI (k=1, q=75%)	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%) Glc met. im. (k=1, q=62%)	k=0	GM sMRI (k=1, q=62%)	k=0
GP (N=1)	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0
Hipp (N=8)	GM sMRI (k=2, q=81%) Perf. MRI (k=2, q=78%) Ot. met. im. (k=2, q=50%) WM sMRI (k=1, q=69%)*	GM sMRI (k=4, q=72%) Perf. MRI (k=2, q=78%) Ot. met. im. (k=2, q=50%) WM sMRI (k=1, q=69%)*	k=0	GM sMRI (k=1, q=80%) Perf. MRI (k=1, q=69%)	GM sMRI (k=2, q=81%) fMRI (k=1, q=69%)	GM sMRI (k=1, q=69%) WM sMRI (k=1, q=69%)*	fMRI (k=1, q=69%) Ot. met. im. (k=1, q=50%)	Ot. met. im. (k=2, q=50%) GM sMRI (k=1, q=50%)	k=0	Perf. MRI (k=1, q=88%) GM sMRI (k=1, q=88%)
Ins (N=1)	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0
Occ (N=2)	fMRI (k=1, q=69%) Glc met. im. (k=1, q=62%)	k=0	k=0	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%) Glc met. im. (k=1, q=62%)	k=0	k=0	k=0
PCC (N=3)	GM sMRI (k=2, q=66%) Perf. MRI (k=1, q=69%)	k=0	Perf. MRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0	k=0	k=0	GM sMRI (k=2, q=66%)	k=0
PCu (N=1)	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0
PH (N=2)	Perf. MRI (k=1, q=88%) fMRI (k=1, q=69%)	GM sMRI (k=1, q=88%)	k=0	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	Perf. MRI (k=1, q=88%)	GM sMRI (k=1, q=88%)
Par (N=2)	fMRI (k=1, q=69%) GM sMRI (k=1, q=62%)	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0	GM sMRI (k=1, q=62%)	k=0
Temp (N=3)	fMRI (k=2, q=69%) Glc met. im. (k=1, q=62%)	k=0	k=0	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=2, q=69%) Glc met. im. (k=1, q=62%)	k=0	k=0	k=0

Table 9. Effects of interventions on brain regions (see Figure 3) for each modality (continued).

Region All (N=14)	PE (N=3)		Nutrition (N=3)		CT (N=5)		MD (N=3)	
	Effect	No Effect	Effect	No Effect	Effect	No Effect	Effect	No Effect
Th (N=1)	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0	fMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0
Vent (N=2)	GM sMRI (k=1, q=93%)	GM sMRI (k=1, q=69%)	GM sMRI (k=1, q=93%)	GM sMRI (k=1, q=69%)	GM sMRI (k=1, q=69%)	k=0	k=0	k=0

For a set of k results, the mean quality q of the studies from which the results were reported was specified. Only results obtained after a direct comparison of intervention to a sham intervention for CI participants were examined. * Here DTI is used to assess hippocampus' mean diffusivity; in order to homogenize our terminology it is classified in the WM sMRI category although it is not WM that is evaluated. Abbreviations: N=number of studies, k=number of results from all available studies, ACC=Anterior Cingulate Cortex, CN=Caudate Nuclei, Cer=Cerebellum, Front=Frontal areas, CT=Cognitive Training, Glc=Glucose, GM=Gray Matter, GP=Globus Pallidus, Hipp=Hippocampus, Im=Imaging, Ins=Insula, Met=Metabolism, MD=Multidomain, MRI=Magnetic Resonance Imaging, Occ=Occipital areas, Ot=Other, Par=Posterior Cingulate Cortex, PCu=Pecuneus, PE=Physical Exercise, Perf=Perfusion, PH=Parahippocampal area, Q=Mean quality score, sMRI=Structural MRI, Temp=Temporal areas, Th=Thalamus, Vent=Ventricles, WM=White Matter.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

620 LP and GB examined the contents of the studies included in this review. All authors contributed to
621 manuscript writing and revision, and approved the submitted version.

FUNDING

622 This work was publicly funded through ANR (the French National Research Agency) under the
623 "Investissements d'avenir" programme with the reference ANR-16-IDEX-0006.

REFERENCES

- 624 Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., et al. (2011). The
625 diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National
626 Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.
627 *Alzheimer's & Dementia* 7, 270–279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- 628 Alfini, A. J., Weiss, L. R., Nielson, K. A., Verber, M. D., and Smith, J. C. (2019). Resting Cerebral
629 Blood Flow After Exercise Training in Mild Cognitive Impairment. *JAD* 67, 671–684. doi:10.3233/
630 JAD-180728
- 631 Anderson-Hanley, C., Barcelos, N. M., Zimmerman, E. A., Gillen, R. W., Dunnam, M., Cohen, B. D.,
632 et al. (2018). The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for Community-Dwelling Older
633 Adults With or At-Risk for Mild Cognitive Impairment (MCI): Neuropsychological, Neurobiological
634 and Neuroimaging Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Front. Aging Neurosci.* 10, 76. doi:10.
635 3389/fnagi.2018.00076
- 636 Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S., et al. (2017). Effect of long-
637 term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on
638 cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): A randomised, placebo-controlled
639 trial. *The Lancet Neurology* 16, 377–389. doi:10.1016/S1474-4422(17)30040-6
- 640 Ashrafizadeh, M., Zarrabi, A., Najafi, M., Samarghandian, S., Mohammadinejad, R., and Ahn, K. S. (2020).
641 Resveratrol targeting tau proteins, amyloid-beta aggregations, and their adverse effects: An updated
642 review. *Phytotherapy Research* 34, 2867–2888. doi:10.1002/ptr.6732
- 643 Baek, M. S., Lee, N., Kim, J. W., and Hong, J. Y. (2022). Association of Hippocampal Subfield Volumes
644 with Amyloid-Beta Deposition in Alzheimer's Disease. *JCM* 11, 1526. doi:10.3390/jcm11061526
- 645 Bamidis, P., Vivas, A., Styliadis, C., Frantzidis, C., Klados, M., Schlee, W., et al. (2014). A review of
646 physical and cognitive interventions in aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 44, 206–220.
647 doi:10.1016/j.neubiorev.2014.03.019
- 648 Barban, F., Mancini, M., Cercignani, M., Adriano, F., Perri, R., Annicchiarico, R., et al. (2017).
649 A Pilot Study on Brain Plasticity of Functional Connectivity Modulated by Cognitive Training in
650 Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Brain Sciences* 7, 50. doi:10.3390/
651 brainsci7050050

- 652 Bayram, E., Caldwell, J. Z., and Banks, S. J. (2018). Current understanding of magnetic resonance imaging
653 biomarkers and memory in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research &*
654 *Clinical Interventions* 4, 395–413. doi:10.1016/j.trci.2018.04.007
- 655 Belleville, S., Clément, F., Mellah, S., Gilbert, B., Fontaine, F., and Gauthier, S. (2011). Training-
656 related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain* 134, 1623–1634.
657 doi:10.1093/brain/awr037
- 658 Berkowitz, C., Mosconi, L., Rahman, A., Scheyer, O., Hristov, H., and Isaacson, R. (2018).
659 CLINICAL APPLICATION OF APOE IN ALZHEIMER'S PREVENTION: A PRECISION MEDICINE
660 APPROACH. *J Prev Alz Dis*, 1–7doi:10.14283/jpad.2018.35
- 661 Breijyeh, Z. and Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and
662 Treatment. *Molecules* 25, E5789. doi:10.3390/molecules25245789
- 663 Broadhouse, K. M., Singh, M. F., Suo, C., Gates, N., Wen, W., Brodaty, H., et al. (2020). Hippocampal
664 plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. *NeuroImage: Clinical*
665 25, 102182. doi:10.1016/j.nicl.2020.102182
- 666 Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., and Schacter, D. L. (2008). *The Brain's Default Network:*
667 *Anatomy, Function, and Relevance to Disease. Annals of the New York Academy of Sciences* 1124, 1–38.
668 doi:10.1196/annals.1440.011
- 669 Buschert, V., Bokde, A. L. W., and Hampel, H. (2010). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat*
670 *Rev Neurol* 6, 508–517. doi:10.1038/nrneurol.2010.113
- 671 Canhada, S., Castro, K., Perry, I. S., and Luft, V. C. (2018). Omega-3 fatty acids' supplementation
672 in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutritional Neuroscience* 21, 529–538. doi:10.1080/
673 1028415X.2017.1321813
- 674 Cavanna, A. E. and Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and
675 behavioural correlates. *Brain* 129, 564–583. doi:10.1093/brain/awl004
- 676 Chirles, T. J., Reiter, K., Weiss, L. R., Alfini, A. J., Nielson, K. A., and Smith, J. C. (2017). Exercise
677 Training and Functional Connectivity Changes in Mild Cognitive Impairment and Healthy Elders. *JAD*
678 57, 845–856. doi:10.3233/JAD-161151
- 679 Ciarmiello, A., Gaeta, M. C., Benso, F., and Del Sette, M. (2015). FDG-PET in the Evaluation of Brain
680 Metabolic Changes Induced by Cognitive Stimulation in aMCI Subjects. *Curr Radiopharm* 8, 69–75.
681 doi:10.2174/1874471008666150428122924
- 682 Coley, N., Andrieu, S., Gardette, V., Gillette-Guyonnet, S., Sanz, C., Vellas, B., et al. (2008). Dementia
683 Prevention: Methodological Explanations for Inconsistent Results. *Epidemiologic Reviews* 30, 35–66.
684 doi:10.1093/epirev/mxn010
- 685 Cremonini, A. L., Caffa, I., Cea, M., Nencioni, A., Odetti, P., and Monacelli, F. (2019). Nutrients
686 in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019, 1–20.
687 doi:10.1155/2019/9874159
- 688 Cummings, J., Aisen, P., Lemere, C., Atri, A., Sabbagh, M., and Salloway, S. (2021). Aducanumab
689 produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alz Res Therapy* 13, 98.
690 doi:10.1186/s13195-021-00838-z
- 691 Delrieu, J., Voisin, T., Saint-Aubert, L., Carrie, I., Cantet, C., Vellas, B., et al. (2020). The impact of a
692 multi-domain intervention on cerebral glucose metabolism: Analysis from the randomized ancillary
693 FDG PET MAPT trial. *Alz Res Therapy* 12, 134. doi:10.1186/s13195-020-00683-6
- 694 DeTure, M. A. and Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol*
695 *Neurodegeneration* 14, 32. doi:10.1186/s13024-019-0333-5

- 696 Dhana, K., Evans, D. A., Rajan, K. B., Bennett, D. A., and Morris, M. C. (2020). Healthy lifestyle
697 and the risk of Alzheimer dementia: Findings from 2 longitudinal studies. *Neurology* 95, e374–e383.
698 doi:10.1212/WNL.00000000000009816
- 699 Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., et al. (2007).
700 Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The*
701 *Lancet Neurology* 6, 734–746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- 702 Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., et al. (2011). Exercise
703 training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108,
704 3017–3022. doi:10.1073/pnas.1015950108
- 705 Feng, W., Wang, D., Tang, L., Cheng, Y., Wang, G., Hu, G., et al. (2018). Effects of Different Cognitive
706 Trainings on Amnesic Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A One-Year Longitudinal Functional
707 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Study. *Med Sci Monit* 24, 5517–5527. doi:10.12659/MSM.908315
- 708 Ferretti, M. T., Iulita, M. F., Cavedo, E., Chiesa, P. A., Schumacher Dimech, A., Santuccione Chadha,
709 A., et al. (2018). Sex differences in Alzheimer disease — the gateway to precision medicine. *Nat Rev*
710 *Neurol* 14, 457–469. doi:10.1038/s41582-018-0032-9
- 711 Fotuhi, M., Lubinski, B., Trullinger, M., Hausterman, N., Riloff, T., Hadadi, M., et al. (2016). A
712 Personalized 12-week "Brain Fitness Program" for Improving Cognitive Function and Increasing the
713 Volume of Hippocampus in Elderly with Mild Cognitive Impairment. *J Prev Alzheimers Dis* 3, 133–137.
714 doi:10.14283/jpad.2016.92
- 715 Frederiksen, K. S., Gjerum, L., Waldemar, G., and Hasselbalch, S. G. (2018). Effects of Physical Exercise
716 on Alzheimer's Disease Biomarkers: A Systematic Review of Intervention Studies. *J Alzheimers Dis* 61,
717 359–372. doi:10.3233/JAD-170567
- 718 Gomes, B. A. Q., Silva, J. P. B., Romeiro, C. F. R., dos Santos, S. M., Rodrigues, C. A., Gonçalves,
719 P. R., et al. (2018). Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1.
720 *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018, 1–15. doi:10.1155/2018/8152373
- 721 Guerreiro, R. and Bras, J. (2015). The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med* 7, 106. doi:10.
722 1186/s13073-015-0232-5
- 723 Haeger, A., Costa, A. S., Schulz, J. B., and Reetz, K. (2019). Cerebral changes improved by physical
724 activity during cognitive decline: A systematic review on MRI studies. *NeuroImage: Clinical* 23, 101933.
725 doi:10.1016/j.nicl.2019.101933
- 726 Hama, Y., Hamano, T., Shirafuji, N., Hayashi, K., Ueno, A., Enomoto, S., et al. (2020). Influences of Folate
727 Supplementation on Homocysteine and Cognition in Patients with Folate Deficiency and Cognitive
728 Impairment. *Nutrients* 12, 3138. doi:10.3390/nu12103138
- 729 Henrique de Gobbi Porto, F., Martins Novaes Coutinho, A., Lucia de Sá Pinto, A., Gualano, B., Luís de
730 Souza Duran, F., Prando, S., et al. (2015). Effects of Aerobic Training on Cognition and Brain Glucose
731 Metabolism in Subjects with Mild Cognitive Impairment. *JAD* 46, 747–760. doi:10.3233/JAD-150033
- 732 Hohenfeld, C., Nellessen, N., Dogan, I., Kuhn, H., Müller, C., Papa, F., et al. (2017). Cognitive
733 Improvement and Brain Changes after Real-Time Functional MRI Neurofeedback Training in Healthy
734 Elderly and Prodromal Alzheimer's Disease. *Front. Neurol.* 8, 384. doi:10.3389/fneur.2017.00384
- 735 Hu, N., Yu, J.-T., Tan, L., Wang, Y.-L., Sun, L., and Tan, L. (2013). Nutrition and the Risk of Alzheimer's
736 Disease. *BioMed Research International* 2013, 1–12. doi:10.1155/2013/524820
- 737 Japee, S., Holiday, K., Satyshur, M. D., Mukai, I., and Ungerleider, L. G. (2015). A role of right middle
738 frontal gyrus in reorienting of attention: A case study. *Front. Syst. Neurosci.* 9. doi:10.3389/fnsys.2015.
739 00023

- 740 Jensen, D. E., Leoni, V., Klein-Flügge, M. C., Ebmeier, K. P., and Suri, S. (2021). Associations of dietary
741 markers with brain volume and connectivity: A systematic review of MRI studies. *Ageing Research*
742 *Reviews* 70, 101360. doi:10.1016/j.arr.2021.101360
- 743 Jernerén, F., Elshorbagy, A. K., Oulhaj, A., Smith, S. M., Refsum, H., and Smith, A. D. (2015). Brain
744 atrophy in cognitively impaired elderly: The importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin
745 status in a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 102, 215–221.
746 doi:10.3945/ajcn.114.103283
- 747 Kandel, B. M., Avants, B. B., Gee, J. C., McMillan, C. T., Erus, G., Doshi, J., et al. (2016). White
748 matter hyperintensities are more highly associated with preclinical Alzheimer's disease than imaging
749 and cognitive markers of neurodegeneration. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment*
750 *& Disease Monitoring* 4, 18–27. doi:10.1016/j.dadm.2016.03.001
- 751 Kanwisher, N., McDermott, J., and Chun, M. M. (1997). The Fusiform Face Area: A Module in
752 Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. *J. Neurosci.* 17, 4302–4311. doi:10.1523/
753 JNEUROSCI.17-11-04302.1997
- 754 Kaufman, C. S., Honea, R. A., Pleen, J., Lepping, R. J., Watts, A., Morris, J. K., et al. (2021). Aerobic
755 exercise improves hippocampal blood flow for hypertensive Apolipoprotein E4 carriers. *J Cereb Blood*
756 *Flow Metab* 41, 2026–2037. doi:10.1177/0271678X21990342
- 757 Kennedy, D. (2016). B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients* 8,
758 68. doi:10.3390/nu8020068
- 759 Kivipelto, M., Mangialasche, F., and Ngandu, T. (2018). Lifestyle interventions to prevent cognitive
760 impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 14, 653–666. doi:10.1038/
761 s41582-018-0070-3
- 762 Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., and Tuomilehto, J. (2006). Risk
763 score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: A longitudinal,
764 population-based study. *The Lancet Neurology* 5, 735–741. doi:10.1016/S1474-4422(06)70537-3
- 765 Köbe, T., Witte, A., Schnelle, A., Lesemann, A., Fabian, S., Tesky, V. A., et al. (2016). Combined omega-3
766 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the
767 frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *NeuroImage* 131,
768 226–238. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.050
- 769 Köbe, T., Witte, A. V., Schnelle, A., Tesky, V. A., Pantel, J., Schuchardt, J.-P., et al. (2017). Impact of
770 Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in
771 Patients with Mild Cognitive Impairment. *Front. Neurosci.* 11. doi:10.3389/fnins.2017.00105
- 772 La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., et al. (2013).
773 Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic
774 dementia. *NeuroImage: Clinical* 3, 155–162. doi:10.1016/j.nicl.2013.08.007
- 775 Leeuwis, A. E., Smith, L. A., Melbourne, A., Hughes, A. D., Richards, M., Prins, N. D., et al. (2018).
776 Cerebral Blood Flow and Cognitive Functioning in a Community-Based, Multi-Ethnic Cohort: The
777 SABRE Study. *Front. Aging Neurosci.* 10, 279. doi:10.3389/fnagi.2018.00279
- 778 Li, B.-Y., He, N.-Y., Qiao, Y., Xu, H.-M., Lu, Y.-Z., Cui, P.-J., et al. (2019). Computerized cognitive training
779 for Chinese mild cognitive impairment patients: A neuropsychological and fMRI study. *NeuroImage:*
780 *Clinical* 22, 101691. doi:10.1016/j.nicl.2019.101691
- 781 Lista, S., Dubois, B., and Hampel, H. (2015). Paths to Alzheimer's disease prevention: From modifiable
782 risk factors to biomarker enrichment strategies. *J Nutr Health Aging* 19, 154–163. doi:10.1007/
783 s12603-014-0515-3

- 784 Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., et al. (2017). Dementia
785 prevention, intervention, and care. *The Lancet* 390, 2673–2734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- 786 López-Ortiz, S., Valenzuela, P. L., Seisdedos, M. M., Morales, J. S., Vega, T., Castillo-García, A., et al.
787 (2021). Exercise interventions in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of
788 randomized controlled trials. *Ageing Research Reviews* 72, 101479. doi:10.1016/j.arr.2021.101479
- 789 Makin, S. (2018). The amyloid hypothesis on trial. *Nature* 559, S4–S7. doi:10.1038/d41586-018-05719-4
- 790 Manzano Palomo, M. S., Anaya Caravaca, B., Balsa Bretón, M. A., Castrillo, S. M., Vicente, A. d. I. M.,
791 Castro Arce, E., et al. (2019). Mild Cognitive Impairment with a High Risk of Progression to Alzheimer's
792 Disease Dementia (MCI-HR-AD): Effect of Souvenaid® Treatment on Cognition and 18F-FDG PET
793 Scans. *ADR* 3, 95–102. doi:10.3233/ADR-190109
- 794 Moms, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., et al. (1989).
795 The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and
796 neuropsychological assesment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1159–1159. doi:10.1212/WNL.39.
797 9.1159
- 798 Na, H. R., Lim, J.-S., Kim, W. J., Jang, J.-W., Baek, M. J., Kim, J., et al. (2018). Multimodal Assessment
799 of Neural Substrates in Computerized Cognitive Training: A Preliminary Study. *J Clin Neurol* 14, 454.
800 doi:10.3988/jcn.2018.14.4.454
- 801 Neth, B. J., Mintz, A., Whitlow, C., Jung, Y., Solingapuram Sai, K., Register, T. C., et al. (2020). Modified
802 ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and
803 cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease: A pilot study. *Neurobiol
804 Aging* 86, 54–63. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.015
- 805 Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., et al. (2015). A 2
806 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus
807 control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial.
808 *The Lancet* 385, 2255–2263. doi:10.1016/S0140-6736(15)60461-5
- 809 Nguyen, L., Murphy, K., and Andrews, G. (2019). Immediate and long-term efficacy of executive functions
810 cognitive training in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Bulletin* 145,
811 698–733. doi:10.1037/bul0000196
- 812 Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., and Brayne, C. (2014). Potential for primary
813 prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *The Lancet Neurology* 13,
814 788–794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
- 815 Paillard, T. (2015). Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of
816 dementia with age advancement. *Sports Med - Open* 1, 20. doi:10.1186/s40798-015-0016-x
- 817 Paillard, T., Rolland, Y., and de Souto Barreto, P. (2015). Protective Effects of Physical Exercise in
818 Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol* 11, 212. doi:10.3988/
819 jcn.2015.11.3.212
- 820 Park, J., Kim, S. E., Kim, E.-J., Lee, B. I., Jeong, J. H., Na, H. R., et al. (2019). Effect of 12-week
821 home-based cognitive training on cognitive function and brain metabolism in patients with amnesic
822 mild cognitive impairment. *CIA Volume* 14, 1167–1175. doi:10.2147/CIA.S200269
- 823 Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., and Kokmen, E. (1999). Mild
824 Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* 56, 303. doi:10.1001/
825 archneur.56.3.303
- 826 Pitkälä, K., Savikko, N., Poysti, M., Strandberg, T., and Laakkonen, M.-L. (2013). Efficacy of physical
827 exercise intervention on mobility and physical functioning in older people with dementia: A systematic
828 review. *Experimental Gerontology* 48, 85–93. doi:10.1016/j.exger.2012.08.008

- 829 Podcasy, J. L. and Epperson, C. N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other
830 dementias. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 18, 437–446. doi:10.31887/DCNS.2016.18.4/cepperson
- 831 Richard, E., den Heuvel, E. V., Moll van Charante, E. P., Achthoven, L., Vermeulen, M., Bindels, P. J.,
832 et al. (2009). Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care (PreDIVA): A Cluster-randomized
833 Trial in Progress. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 23, 198–204. doi:10.1097/WAD.
834 0b013e31819783a4
- 835 Risacher, S. L., Kim, S., Nho, K., Foroud, T., Shen, L., Petersen, R. C., et al. (2015). APOE effect on
836 Alzheimer's disease biomarkers in older adults with significant memory concern. *Alzheimers Dement*
837 11, 1417–1429. doi:10.1016/j.jalz.2015.03.003
- 838 Rolandi, E., Frisoni, G. B., and Cavedo, E. (2016). Efficacy of lifestyle interventions on clinical and
839 neuroimaging outcomes in elderly. *Ageing Research Reviews* 25, 1–12. doi:10.1016/j.arr.2015.11.003
- 840 Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., and Czuczwar, S. J. (2019). Ketogenic Diet in Alzheimer's
841 Disease. *IJMS* 20, 3892. doi:10.3390/ijms20163892
- 842 Rushworth, M., Walton, M., Kennerley, S., and Bannerman, D. (2004). Action sets and decisions in the
843 medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 8, 410–417. doi:10.1016/j.tics.2004.07.009
- 844 Scarmeas, N. (2009). Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA* 302, 627. doi:10.
845 1001/jama.2009.1144
- 846 Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., Scheff, M. A., and Mufson, E. J. (2011). Synaptic Loss in the
847 Inferior Temporal Gyrus in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *JAD* 24, 547–557.
848 doi:10.3233/JAD-2011-101782
- 849 Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., et al. (2021).
850 Alzheimer's disease. *Lancet* 397, 1577–1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
- 851 Schwarz, C., Wirth, M., Gerischer, L., Grittner, U., Witte, A., Köbe, T., et al. (2017). EFFECTS
852 OF OMEGA-3 FATTY ACIDS ON RESTING CEREBRAL PERFUSION IN PATIENTS WITH
853 MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *J Prev Alz Dis*
854 , 1–5doi:10.14283/jpad.2017.23
- 855 Seghier, M. L. (2013). The Angular Gyrus: Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *Neuroscientist*
856 19, 43–61. doi:10.1177/1073858412440596
- 857 Serrano-Pozo, A. and Growdon, J. H. (2019). Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *JAD* 67, 795–819.
858 doi:10.3233/JAD181028
- 859 Sexton, C. E., Kalu, U. G., Filippini, N., Mackay, C. E., and Ebmeier, K. P. (2011). A meta-analysis of
860 diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*
861 32, 2322.e5–2322.e18. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.019
- 862 Simic, G., Babic, M., Borovecki, F., and Hof, P. R. (2014). Early Failure of the Default-Mode Network and
863 the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *CNS Neurosci Ther* 20, 692–698. doi:10.1111/cns.12260
- 864 Simon, S. S., Hampstead, B. M., Nucci, M. P., Duran, F. L. S., Fonseca, L. M., Martin, M. d. G. M., et al.
865 (2018). Cognitive and Brain Activity Changes After Mnemonic Strategy Training in Amnesic Mild
866 Cognitive Impairment: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *Front. Aging Neurosci.* 10, 342.
867 doi:10.3389/fnagi.2018.00342
- 868 Sitaram, R., Ros, T., Stoeckel, L., Haller, S., Scharnowski, F., Lewis-Peacock, J., et al. (2017). Closed-loop
869 brain training: The science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci* 18, 86–100. doi:10.1038/nrn.2016.164
- 870 Sitzer, D. I., Twamley, E. W., and Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: A
871 meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 114, 75–90. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00789.x

- 872 Smith, A. D., Smith, S. M., de Jager, C. A., Whitbread, P., Johnston, C., Agacinski, G., et al. (2010).
873 Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive
874 Impairment: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 5, e12244. doi:10.1371/journal.pone.0012244
- 875 Smith, J. C., Nielson, K. A., Antuono, P., Lyons, J.-A., Hanson, R. J., Butts, A. M., et al. (2013).
876 Semantic Memory Functional MRI and Cognitive Function after Exercise Intervention in Mild Cognitive
877 Impairment. *JAD* 37, 197–215. doi:10.3233/JAD-130467
- 878 Soinen, H., Solomon, A., Visser, P. J., Hendrix, S. B., Blennow, K., Kivipelto, M., et al. (2017).
879 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease
880 (LipiDiDiet): A randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology* 16, 965–975. doi:10.
881 1016/S1474-4422(17)30332-0
- 882 Soinen, H., Solomon, A., Visser, P. J., Hendrix, S. B., Blennow, K., Kivipelto, M., et al. (2021). 36-month
883 LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*
884 17, 29–40. doi:10.1002/alz.12172
- 885 Sperling, R. A., Karlawish, J., and Johnson, K. A. (2013). Preclinical Alzheimer disease—the challenges
886 ahead. *Nat Rev Neurol* 9, 54–58. doi:10.1038/nrneurol.2012.241
- 887 Stephen, R., Liu, Y., Ngandu, T., Antikainen, R., Hulkkonen, J., Koikkalainen, J., et al. (2019). Brain
888 volumes and cortical thickness on MRI in the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive
889 Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimers Res Ther* 11, 53. doi:10.1186/s13195-019-0506-z
- 890 Stephen, R., Solomon, A., Ngandu, T., Levälähti, E., Rinne, J. O., Kemppainen, N., et al. (2020). White
891 Matter Changes on Diffusion Tensor Imaging in the FINGER Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers*
892 *Dis* 78, 75–86. doi:10.3233/JAD-200423
- 893 Stricker, N., Schweinsburg, B., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Bangen, K., Haaland, K., et al. (2009).
894 Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports
895 retrogenesis. *NeuroImage* 45, 10–16. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.027
- 896 Swanson, D., Block, R., and Mousa, S. A. (2012). Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits
897 Throughout Life. *Advances in Nutrition* 3, 1–7. doi:10.3945/an.111.000893
- 898 Szucs, D. and Ioannidis, J. P. (2020). Sample size evolution in neuroimaging research: An evaluation
899 of highly-cited studies (1990–2012) and of latest practices (2017–2018) in high-impact journals.
900 *NeuroImage* 221, 117164. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117164
- 901 Tarumi, T., Thomas, B. P., Tseng, B. Y., Wang, C., Womack, K. B., Hynan, L., et al. (2020). Cerebral
902 White Matter Integrity in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A 1-Year Randomized Controlled Trial
903 of Aerobic Exercise Training. *JAD* 73, 489–501. doi:10.3233/JAD-190875
- 904 Tarumi, T. and Zhang, R. (2018). Cerebral blood flow in normal aging adults: Cardiovascular determinants,
905 clinical implications, and aerobic fitness. *J. Neurochem.* 144, 595–608. doi:10.1111/jnc.14234
- 906 Teipel, S. J., Grothe, M. J., Filippi, M., Fellgiebel, A., Dyrba, M., Frisoni, G. B., et al. (2014).
907 Fractional anisotropy changes in Alzheimer's disease depend on the underlying fiber tract architecture:
908 A multiparametric DTI study using joint independent component analysis. *J Alzheimers Dis* 41, 69–83.
909 doi:10.3233/JAD-131829
- 910 ten Brinke, L. F., Bolandzadeh, N., Nagamatsu, L. S., Hsu, C. L., Davis, J. C., Miran-Khan, K., et al.
911 (2015). Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive
912 impairment: A 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 49, 248–254. doi:10.1136/
913 bjsports-2013-093184
- 914 ten Brinke, L. F., Davis, J. C., Barha, C. K., and Liu-Ambrose, T. (2017). Effects of computerized
915 cognitive training on neuroimaging outcomes in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr* 17,
916 139. doi:10.1186/s12877-017-0529-x

- 917 Thomas, B. P., Tarumi, T., Sheng, M., Tseng, B., Womack, K. B., Cullum, C. M., et al. (2020). Brain
918 Perfusion Change in Patients with Mild Cognitive Impairment After 12 Months of Aerobic Exercise
919 Training. *JAD* 75, 617–631. doi:10.3233/JAD-190977
- 920 Tomoto, T., Liu, J., Tseng, B. Y., Pasha, E. P., Cardim, D., Tarumi, T., et al. (2021). One-Year Aerobic
921 Exercise Reduced Carotid Arterial Stiffness and Increased Cerebral Blood Flow in Amnesic Mild
922 Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 80, 841–853. doi:10.3233/JAD-201456
- 923 Tosatti, J. A. G., Fontes, A. F. d. S., Caramelli, P., and Gomes, K. B. (2022). Effects of Resveratrol
924 Supplementation on the Cognitive Function of Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review
925 of Randomized Controlled Trials. *Drugs Aging* doi:10.1007/s40266-022-00923-4
- 926 Train the Brain Consortium (2017). Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive
927 training in aged MCI subjects: The Train the Brain study. *Sci Rep* 7, 39471. doi:10.1038/srep39471
- 928 van Balkom, T. D., van den Heuvel, O. A., Berendse, H. W., van der Werf, Y. D., and Vriend, C.
929 (2020). The Effects of Cognitive Training on Brain Network Activity and Connectivity in Aging and
930 Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Neuropsychol Rev* 30, 267–286. doi:10.1007/
931 s11065-020-09440-w
- 932 van Dalen, J. W., Moll van Charante, E. P., Caan, M. W., Scheltens, P., Majoie, C. B., Nederveen, A. J.,
933 et al. (2017). Effect of Long-Term Vascular Care on Progression of Cerebrovascular Lesions: Magnetic
934 Resonance Imaging Substudy of the PreDIVA Trial (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care).
935 *Stroke* 48, 1842–1848. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017207
- 936 van Wijk, N., Broersen, L. M., de Wilde, M. C., Hageman, R. J., Groenendijk, M., Sijben, J. W., et al.
937 (2013). Targeting Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease by Administering a Specific Nutrient
938 Combination. *JAD* 38, 459–479. doi:10.3233/JAD-130998
- 939 Vellas, B., Carrie, I., Gillette-Guyonnet, S., Touchon, J., Dantoine, T., Dartigues, J. F., et al. (2014). MAPT
940 STUDY: A MULTIDOMAIN APPROACH FOR PREVENTING ALZHEIMER'S DISEASE: DESIGN
941 AND BASELINE DATA. *J Prev Alzheimers Dis* 1, 13–22
- 942 Vermeij, A., Claassen, J. A. H. R., Dautzenberg, P. L. J., and Kessels, R. P. C. (2016). Transfer and
943 maintenance effects of online working-memory training in normal ageing and mild cognitive impairment.
944 *Neuropsychological Rehabilitation* 26, 783–809. doi:10.1080/09602011.2015.1048694
- 945 Vidoni, E. D., Morris, J. K., Watts, A., Perry, M., Clutton, J., Van Sciver, A., et al. (2021). Effect of
946 aerobic exercise on amyloid accumulation in preclinical Alzheimer's: A 1-year randomized controlled
947 trial. *PLoS ONE* 16, e0244893. doi:10.1371/journal.pone.0244893
- 948 Wardlaw, J. M., Valdés Hernández, M. C., and Muñoz-Maniega, S. (2015). What are White Matter
949 Hyperintensities Made of?: Relevance to Vascular Cognitive Impairment. *JAHA* 4, e001140. doi:10.
950 1161/JAHA.114.001140
- 951 World Health Organization (2019). *Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines*
952 (Geneva: World Health Organization)
- 953 Yan, J., Luo, A., Sun, R., Tang, X., Zhao, Y., Zhang, J., et al. (2020). Resveratrol Mitigates Hippocampal
954 Tau Acetylation and Cognitive Deficit by Activation SIRT1 in Aged Rats following Anesthesia and
955 Surgery. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020, 1–14. doi:10.1155/2020/4635163
- 956 Yang, H., Leaver, A. M., Siddarth, P., Paholpak, P., Ercoli, L., St. Cyr, N. M., et al. (2016). Neurochemical
957 and Neuroanatomical Plasticity Following Memory Training and Yoga Interventions in Older Adults
958 with Mild Cognitive Impairment. *Front. Aging Neurosci.* 8. doi:10.3389/fnagi.2016.00277
- 959 Yantis, S., Schwarzbach, J., Serences, J. T., Carlson, R. L., Steinmetz, M. A., Pekar, J. J., et al. (2002).
960 Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts. *Nat Neurosci* 5,
961 995–1002. doi:10.1038/nn921

- 962 Yogev-Seligmann, G., Eisenstein, T., Ash, E., Giladi, N., Sharon, H., Nachman, S., et al. (2021).
963 Neurocognitive Plasticity Is Associated with Cardiorespiratory Fitness Following Physical Exercise in
964 Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *JAD* 81, 91–112. doi:10.3233/JAD-201429
- 965 Youn, J. C., Kim, K. W., Lee, D. Y., Jhoo, J. H., Lee, S. B., Park, J. H., et al. (2009). Development
966 of the Subjective Memory Complaints Questionnaire. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27, 310–317.
967 doi:10.1159/000205512
- 968 Youn, J.-H., Ryu, S.-H., Lee, J.-Y., Park, S., Cho, S.-J., Kwon, H., et al. (2019). Brain structural
969 changes after multi-strategic metamemory training in older adults with subjective memory complaints:
970 A randomized controlled trial. *Brain Behav* 9, e01278. doi:10.1002/brb3.1278
- 971 Zhang, H., Wang, Z., Wang, J., Lyu, X., Wang, X., Liu, Y., et al. (2019). Computerized multi-domain
972 cognitive training reduces brain atrophy in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Transl*
973 *Psychiatry* 9, 48. doi:10.1038/s41398-019-0385-x
- 974 Zhang, Y.-P., Miao, R., Li, Q., Wu, T., and Ma, F. (2016). Effects of DHA Supplementation on
975 Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A
976 12-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JAD* 55, 497–507. doi:10.3233/
977 JAD-160439
- 978 Zhu, L., Li, L., Wang, L., Jin, X., and Zhang, H. (2020). Physical Activity for Executive Function and
979 Activities of Daily Living in AD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychol.* 11,
980 560461. doi:10.3389/fpsyg.2020.560461

1 TABLES

Table S1. For positive brain imaging results from studies where cognition is evaluated, number of results positive on cognition.

	Results from controlled studies + (C)		Results from studies with no control group + (NC)	
	+ (Cog)	- (Cog)	+ (Cog)	- (Cog)
PE				
nCI (N=0, k=0)	0	0	0	0
CI (N=7, k=7)	2 (67%)	1 (33%)	4 (100%)	0 (0%)
Nutrition				
nCI (N=0, k=0)	0	0	0	0
CI (N=5, k=5)	4 (80%)	1 (20.0%)	0	0
CT				
nCI (N=2, k=2)	1 (50%)	1 (50%)	0	0
CI (N=8, k=12)	3 (60%)	2 (40%)	7 (100%)	0 (0%)
MD				
nCI (N=1, k=1)	1 (100%)	0 (0%)	0	0
CI (N=4, k=5)	2 (50%)	2 (50%)	1 (100%)	0 (0%)

Were not included in this tables results from intervention intermediate timepoints (Delrieu et al., 2020 : results at 6 months, Soininen et al., 2017) or followup measures (Broadhouse et al., 2020 : results at 18 months), from a mixed sample of participants (Neth et al., 2020 : ketone uptake and glucose metabolism), and studies reporting only results from correlation analyses (Anderson-Hanley et al., 2018; Hama et al., 2020; Vermeij et al., 2016), or analyzing specific subgroups within a clinical trial (Jernerén et al., 2015; Kaufman et al., 2021).

Abbreviations: + (C)=studies with a control condition and positive results on imaging data, + (Cog)=studies with positive results on cognition, - (Cog)=studies with negative results on cognition, + (NC)=studies with no control condition and positive results on imaging data, CI=Cognitive Impairment, CT=Cognitive Training, k=Number of results, MD=Multidomain, N=Number of studies, nCI=No Cognitive Impairment, PE=Physical Exercise.

2 FIGURES

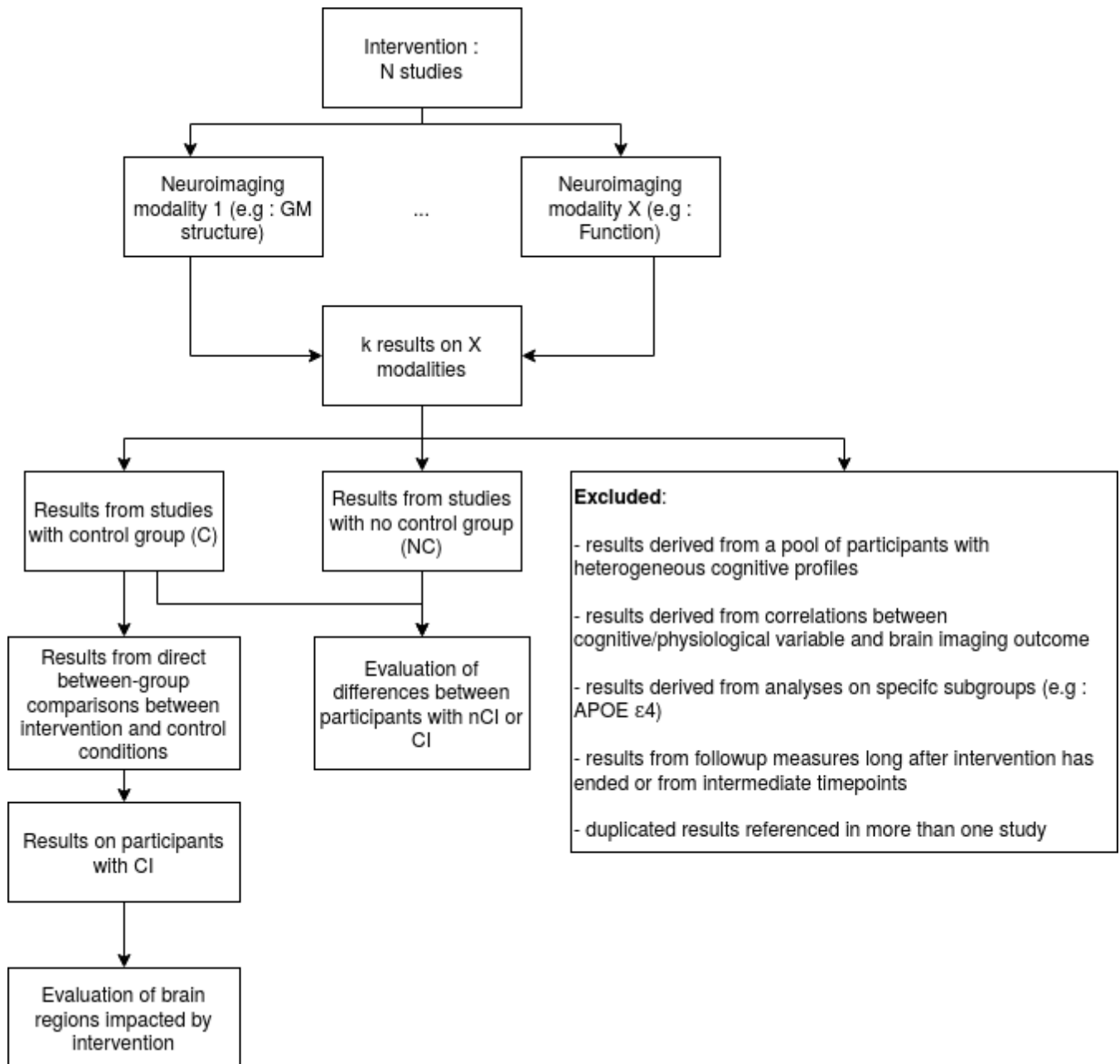


Figure S1. Selection of results used to assess differences between participants' cognitive profiles and effect of intervention on brain regions. The effect of interventions was assessed on multiple neuroimaging modalities : GM structure, function, WM structure, metabolism (glucose and other metabolites), perfusion, ultrasound and brain amyloid imaging.

Abbreviations : nCI=no cognitive impairment, APOE= Apolipoprotein E, CI=cognitive impairment, GM=Gray Matter, WM=White Matter.

Étude II

3.1 Impact of multidomain preventive strategies on functional brain connectivity in older adults with cognitive complaint : subset from the Montpellier center of the ancillary MAPT-MRI study.

Le chapitre précédent a montré que plusieurs études rapportent un effet de différentes interventions sur des marqueurs d'imagerie cérébrale, préférentiellement pour des personnes qui présentent un déclin cognitif objectif. Il met en outre en évidence que l'IRMf est la modalité pour laquelle la proportion de résultats positifs rapportés dans la littérature est la plus importante. Enfin il rapporte que, contrairement à l'hypothèse attendue, on n'observe pas de bénéfice supplémentaire des interventions multidomaines par rapport aux interventions unidomaines.

Parmi les études sur les interventions multidomaines détaillées dans le chapitre précédent, une seule emploie l'IRMf qui apparaît pourtant comme une modalité à même de mettre en évidence un effet des interventions préventives sur le fonctionnement du cerveau. L'objectif des deux dernier chapitres de cette thèse est d'évaluer si, à l'inverse des études sur les interventions multidomaines rapportées dans la littérature et étudiée dans le chapitre I, on détecte un effet d'une intervention multidomaine (entraînement cognitif, conseil et éducation sur l'activité physique et sur la nutrition) durant 36 mois et combinée ou non à la prise d'oméga-3 sur le cerveau de personnes âgées à risque de développer la MA. On étudiera dans un premier temps, dans ce chapitre, si un effet de l'intervention multidomaine est mis en évidence sur des données d'IRMf de repos et sur l'évolution de la connectivité fonctionnelle. Les données d'IRMf de repos de l'étude MAPT seront analysées à cet effet (pour plus de détails sur l'étude MAPT, voir les annexes du chapitre).

L'effet des interventions de l'étude MAPT sur 36 mois sera évalué sur la connectivité de l'ensemble des participants de l'étude pour lesquels des données d'IRMf de repos sont disponibles. Dans un second temps, l'effet des interventions dans des sous-groupes de

l'étude, définis à partir de facteurs de risques cognitifs (score CDR, voir 1.1.2) ou associés à la fragilité (critères de fragilité de Fried, voir 3.2.2), sera exploré.

Cette étude est en cours de révision dans la revue *Frontiers in Aging Neurosciences*.

Impact of multidomain preventive strategies on functional brain connectivity in older adults with cognitive complaint : subset from the Montpellier center of the ancillary MAPT-MRI study.

Lisa Perus^{1,2,3,4}, Jean-François Mangin⁴, Jérémy Deverdu³, Laure-Anne Gutierrez², Emmanuelle Gourieux⁴, Clara Fischer⁴, Liesjet E.H Van Dokkum³, Clara Manesco⁵, Germain Busto¹, Sophie Guyonnet⁶, Bruno Vellas⁶, Audrey Gabelle, M.D^{1,2}, Ph.D†, Emmanuelle Le Bars³, Ph.D†, for the MAPT/DSA group #

(†) These authors have contributed equally to this work and share last authorship.

¹ Memory Resources and Research Center, Department of Neurology, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France.

² Institute for Neurosciences of Montpellier INM, Univ Montpellier, INSERM, Montpellier, France.

³ Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine, I2FH, Hospital and University of Montpellier, Montpellier, France.

⁴ CATI, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Neurospin, Baobab, Gif-sur-Yvette, France.

⁵ Laboratoire Charles Coulomb (L2C), University of Montpellier, CNRS, Montpellier, France.

⁶ Inserm UMR 1295, Toulouse, France; University of Toulouse III, Toulouse, France; Gérontopôle, Department of Geriatrics, CHU Toulouse, Toulouse, France.

Members are listed at the end of the manuscript

Correspondence*:

Emmanuelle Le Bars

e-le_bars@chu-montpellier.fr

2 ABSTRACT

3 The impact of multi-domain preventive interventions on older adults and in particular on those
4 with higher risk to develop Alzheimer's disease (AD) could be beneficial, as it may delay brain
5 cognitive decline. However, the precise mechanism of such positive impact is not fully understood
6 and may involve brain reserve and brain functional connectivity (FC) adaptability. To determine
7 the effect of multidomain interventions (physical activity, cognitive training, nutritional counseling
8 alone or in combination with omega-3 fatty acid supplementation versus placebo) on the brain,
9 longitudinal FC changes were assessed after 36 months of intervention in 100 older adults >70
10 years' old and with subjective cognitive complaints. No change in FC was detected after uni or
11 multidomain preventive interventions. However, an effect of omega-3 fatty acid supplementation

12 dependent on cognitive decline status was underlined for frontoparietal, salience, visual and
13 sensorimotor networks FC. These findings were independent of the cortical thickness and
14 vascular burden. These results stress the importance of risk-factor based patient stratification for
15 therapeutic multidomain interventions.

16 **Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI), Resting-state functional MRI (fMRI), Multidomain Intervention, Exercise, Cognitive**
17 **training, Omega-3 fatty acids**

18 Abbreviations

19 $A\beta$, Amyloid beta; AD, Alzheimer's Disease; APOE, Apolipoprotein E; CAIDE, Cardiovascular Risk Factors, Aging and
20 Dementia; CDR, Clinical Dementia Rating; CSF, Cerebrospinal Fluid; DHA, docosahexaenoic acid; DMN, Default Mode
21 Network; EPA, eicosapentaenoic acid; FC, Functional connectivity; FINGER, Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent
22 Cognitive; FLAIR, Fluid Attenuated Inversion Recovery; FPN, FrontoParietal Network; GM, Gray Matter; IADL, Instrumental
23 Activity of Daily Living; MAPT, Multidomain Alzheimer Preventive trial; MCI, Mild Cognitive Impairment; MMSE, Mini
24 Mental State Examination; MI, Multidomain Intervention; MRI, Magnetic Resonance Imaging; Om3, omega-3; PET, Positron
25 Emission Tomography; rs-fMRI, resting-state functional MRI; SMN, Sensorimotor Network; SN, Salience Network; SPC,
26 Spatial Pairwise Clustering; TIV, Total Intracranial Volume; VIS, Visual Network; WM, White Matter; WMH, White Matter
27 Hyperintensity.

1 INTRODUCTION

28 The appearance of clinical symptoms leading to loss of autonomy in neurodegenerative disorders takes
29 about 15 years after the development of brain pathophysiological lesions. This leaves a large time-window
30 to start preventive treatment to slow down or impede cognitive decline, or even to prevent the onset
31 of Alzheimer's disease (AD) (Bhatti et al., 2020). Still, the most impactful prevention modalities in
32 aging and the right populations to be targeted remain to be identified. A variety of clinical trials have
33 evaluated the impact and/or relevance of one or multiple strategies, including physical activity, cognitive
34 stimulation, a Mediterranean diet, cardiovascular prevention strategies, or nutritional supplementation
35 on older adults' cognition (Bott et al., 2019; Brini et al., 2018; Buckinx and Aubertin-Leheudre, 2021;
36 Kivipelto et al., 2018). Nutritional interventions focus on multiple nutrients. Among these nutrients, omega-
37 3 fatty acids are of particular interest as they exhibit protective effects against aging-related processes such
38 as neuroinflammation (Joffre et al., 2020), oxidative stress (Mora et al., 2022) and blood-brain barrier
39 dysfunction (Barnes et al., 2021). Furthermore, omega-3 fatty acid supplementation has been associated
40 with reduced memory (Yurko-Mauro et al., 2015) and cognitive (Marti del Moral and Fortique, 2019)
41 impairment as well as with a reduced risk of developing dementia (Zhang et al., 2015). If promising, the
42 results of interventional studies are sometimes disparate. In addition, the question of how interventions
43 impact the brain remains unanswered.

45 Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the brain can reveal localized, subtle and functional alterations.
46 Anatomical MRI data has been predominantly used to evaluate physical activity intervention (Haeger et al.,
47 2019), combined multidomain interventions (Stephen et al., 2019), as well as diets and/or effect of nutrition
48 patterns on the brain (Bos et al., 2016; Rodrigues et al., 2020). It has for example highlighted that omega-3
49 fatty acid supplementation, nutritional patterns or red blood cell levels are associated with larger brain
50 (Berti et al., 2015; Conklin et al., 2007; Pottala et al., 2014; Prinelli et al., 2019; Witte et al., 2014) and
51 hippocampus (Pottala et al., 2014; Witte et al., 2014; Samieri et al., 2012) volumes and with increased

52 white matter integrity (Tan et al., 2012; Virtanen et al., 2013; Witte et al., 2014). More recently, resting-state
53 functional MRI (rs-fMRI) has been identified as a biomarker of interest. It characterizes brain regions
54 functional similarity, and can describe neurodegenerescence across the continuum of AD (Hohenfeld et al.,
55 2018), as well as brain alterations in the early asymptomatic phase of subjective cognitive decline (Viviano
56 and Damoiseaux, 2020). Functional connectivity (FC) in middle-aged or older adults has been shown to
57 be impacted by interventions. It is modified after physical activity (Chen et al., 2020), and can be altered
58 by nutritional patterns (Rodrigues et al., 2020). Omega-3 fatty acid supplementation and red blood cell
59 levels have for instance been linked to differences in FC respectively in middle-aged depressed women
60 (Park et al., 2020) and older adults (Talukdar et al., 2019), while omega-3 fatty acid nutritional patterns
61 have been associated with enhanced functional networks efficiency (Zwilling et al., 2019). Cognitive
62 training also seems to change neural networks that play an important role in cognitive function, inducing
63 opposing cognitive patterns that are typically associated with aging and neuro-degeneration. For instance,
64 on one hand it increases the within-network connectivity of the Default Mode Network (DMN) and on the
65 other, the anticorrelation between the DMN and the frontoparietal network (FPN) (van Balkom et al., 2020).
66

67 Despite these promising results, no study has yet addressed the impact of a multidomain intervention
68 combining physical activity, cognitive training and an omega-3 fatty acid supplementation on the FC of
69 an older population with cognitive complaints and at-risk to develop AD. Such intervention, combining
70 physical activity, cognitive training, omega-3 fatty acid supplementation, but also nutritional counseling
71 has been implemented in the Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) (Vellas et al., 2014). It
72 however showed no effect on the cognitive decline of older adults (>70 years' old) at-risk for AD (Andrieu
73 et al., 2017). We aim to decipher whether, despite the lack of effect observed on cognition, this intervention
74 may impact brain FC, which is a sensitive marker of brain integrity.

75

76 We therefore aim:

- 77 • to investigate the effects of interventions on the FC of MAPT trial participants using whole brain
78 rs-MRI data analysis.
- 79 • to study the effect of the intervention in subgroups defined by different patient characteristics such
80 as clinical dementia rating score (CDR; CDR=0 vs CRD=0.5) and Fried's frailty criteria (Fried et al.,
81 2004).

2 MATERIALS AND METHODS

82 2.1 General study design

83 All participants were recruited from the ancillary MAPT MRI study, which is fully described elsewhere
84 (Vellas et al., 2014). Briefly, participants with either spontaneous memory complaint, limitation in one
85 instrumental activity of daily living (IADL), slow gait speed (≤ 0.8 m/s), or a combination of these factors,
86 were included in a multi-center randomized controlled trial designed to assess the efficacy of omega-3
87 fatty acid supplementation (Om3) and multidomain intervention (MI: physical activity, cognitive training,
88 and nutritional counseling) alone, or in combination (Om3+MI). Three hundred and eighty participants
89 underwent MRI imaging, demographical, clinical and cognitive evaluations at baseline that were repeated
90 at 36 months (M36). Participants were excluded from the trial if they were diagnosed with a) dementia, b)
91 a Mini Mental State Examination (MMSE) score (Folstein et al., 1975) lower than 24, c) any difficulty in

92 basic living activity or d) already taking polyunsaturated fatty acids supplementation. The demographic
93 characteristics included, amongst others, age, sex, and educational level. Intervention efficacy was primarily
94 assessed in the parent study by using a cognitive composite score. Participant subgroups were defined by
95 different risk profiles at baseline (Andrieu et al., 2017). The MAPT study protocol was approved by the
96 Advisory Committee for the Protection of Persons participating in Biomedical Research of the Toulouse
97 University Hospital, and was authorized by the French Health Authority. The protocol (NCT00672685)
98 can be found on a public access clinical trial database (www.clinicaltrials.gov). This ancillary study was
99 approved by the scientific committee of the MAPT study group.

100 **2.2 Specific MRI based data selection and acquisition (Figure 1)**

101 The MAPT-MRI study included 188 participants with rs-fMRI MRI scans available at both baseline and
102 follow-up (M36). On average, the baseline scan was performed at 114 days [3-569] after the beginning
103 of the intervention. The follow-up scan was performed on average at 986 days [695-1388] after the first
104 MRI scan. Only participants passing the rs-fMRI quality control were included for further analysis. Quality
105 control included a combined analysis of automatic metrics and visual inspection (head coverage, intensity
106 inhomogeneity, ghosting artifacts, etc.). Motion was evaluated using Framewise Displacement (FD) and
107 DVARS metrics to characterize volumes with excessive motion, as suggested by Power et al (Power et al.,
108 2012). Their respective thresholds were 0.2mm and 0.5% Δ BOLD signal change. Images with more than
109 15% of volumes exceeding both of these thresholds were discarded, as were images exceeding a threshold
110 of 2 degrees of rotation or a translation of more than a voxel size. We excluded 44 participants with strong
111 motion, 24 with other artifacts, two with failed preprocessing and finally we included only participants
112 scanned in the Montpellier to eliminate biases induced by artificial differences like scanner type and center
113 effects. This resulted in a total of 100 participants being eligible for further evaluation (see the study
114 flowchart, Figure 1).

115

116 All imaging was performed with an 1.5T Siemens AVANTO scanner. rs-fMRI parameters were: voxel
117 size=3x3x5mm³, repetition time (TR)=2400ms, echo time (TE)=50ms, flip angle=90° and slice number=28.
118 The scanning lasted for 8.07 minutes. Anatomical 3DT1 MPRAGE parameters were: voxel size=1x1x1mm,
119 TR=2100s, TE=1.4ms, flip angle=15°, inversion time (TI) =1100ms, and slice number=160. FLAIR
120 sequence acquisition parameters were: voxel size=0.9x0.9x5mm, TR=8s, TE=109ms, TI=2.5s, Turbo
121 Factor = 21, and slice number = 27.

122 **2.3 Resting-State functional MRI data preprocessing**

123 Resting-State functional MRI data was preprocessed using the SPM12 toolbox (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). The preprocessing steps were as follows: the first ten volumes of the functional images were
124 discarded to reach a steady-state, then we performed subsequently slice time correction, motion correction
125 with a six-parameters rigid-body spatial transformation, normalization to MNI space, and smoothing
126 with a 6mm Kernel. Anatomical images were segmented into white matter (WM), gray matter (GM)
127 and cerebrospinal fluid (CSF). In addition, using the Conn toolbox (v19c) (Whitfield-Gabrieli and Nieto-
128 Castanon, 2012), functional scans were de-spiked, and physiological artifacts (WM and CSF mean global
129 signals) and residual subject movement (6 motion parameters and their derivatives) were removed with
130 linear detrending and a band-pass filter of [0.008, 0.09] Hz was applied.
131

132 2.4 Computation of functional connectivity metrics

133 FC scores were computed between networks of the Bootstrap Analysis of Stable Clusters
134 (BASC)–Cambridge atlas (Urchs et al., 2015), using the Conn toolbox. Each score is defined as the
135 Fisher-transformed bivariate correlation coefficient between a pair of networks' mean time series. The
136 BASC Cambridge atlas is a multiresolution atlas with multiple levels of whole-brain network parcellations
137 ranging from 7 to 444 networks. The coarser parcellation with 7 networks (R7) comprises well-defined
138 large-scale networks, such as the DMN (Badhwar et al., 2017). We selected for this analysis the parcellation
139 with 36 networks (R36 - 630 connections) (Urchs et al., 2015). This parcellation has notably been used
140 by Badhwar et al. to accurately pinpoint regions associated with AD in a review of rs-fMRI studies
141 (Badhwar et al., 2017). For the purpose of clarity, we refer to the R36 networks as 'subnetworks', as they
142 are finer entities than the well-known networks defined in R7. Furthermore, in order to name and define
143 these subnetworks, we report the larger brain networks from R7 with which they overlap. For instance, a
144 subnetwork of R36 which overlaps with the R7 DMN network will be qualified as 'a subnetwork of the
145 DMN'. Note that the overlap between a R36 subnetwork and R7 network is not necessarily total and that
146 a subnetwork can overlap with different networks from R7. In that case, we report the R7 network with
147 which the R36 subnetwork overlaps the most. We also report the main anatomical structures (e.g : middle
148 frontal gyrus) that compose the subnetworks to name them.

149 2.5 Statistical methodology for functional connectivity analyses

150 All main statistical analyses were computed using non-parametric cluster statistics on the 630 subnetwork
151 to subnetwork connections in the Conn toolbox. The Spatial Pairwise Clustering (SPC) method, as
152 implemented in Conn, was used to identify related sets of connections sharing similar effects. Briefly,
153 depending on the test, T or F statistics are computed for all connections, resulting in a matrix of statistical
154 values. All subnetworks from this matrix are then sorted automatically using a hierarchical clustering
155 procedure (Bar-Joseph et al., 2001) based on functional and anatomical similarity, and all connections are
156 thresholded with an individual connection threshold. The thresholded connections are gathered into sets of
157 non-overlapping clusters, that are characterized by their mass, that is, the sum of squared statistics over
158 all their connections. The distribution of cluster mass values under the null hypothesis is estimated using
159 permutations iterations on the data, and each cluster mass is compared to this distribution, resulting in a
160 cluster uncorrected p-value representing the likelihood of having a randomly-selected cluster with a similar
161 or larger mass under the null hypothesis. Family-Wise Error (FWE) correction is applied to all individual
162 cluster p-values, to control for false positives. Conn default individual connection threshold for the SPC
163 method ($p < 0.01$) was applied and clusters were kept for $p\text{-FWE} < 0.05$. As specified above, the SPC
164 method sorts input regions, here the R36 subnetworks, using a hierarchical clustering procedure based on
165 functional and anatomical similarity. This measure of similarity and thus the clustering procedure depends
166 on participants' data. In order to keep the same and most stable clustering for all statistical tests, we always
167 used the clustering derived from data with all included subjects at both timepoints.

168

169 In cases when the Conn toolbox analyses revealed significant between-group differences or pairwise
170 group differences needed to be assessed, we performed post-hoc analysis outside the toolbox. Functional
171 connectivity values were extracted at baseline and 36 months for all significant connections as determined
172 by the SPC method. Post-hoc analyses assessed changes of each connection from baseline to 36 months
173 using R (version 3.6.1) multcomp package (version 1.4-10).

174 2.6 Statistical group analyses on functional connectivity (Table S1)

175 Participants' characteristics were described using mean (standard deviation) [min-max] for quantitative
176 variables, and percentages for qualitative variables. The effects of the MAPT study interventions were
177 assessed on the whole population using a repeated measure ANOVA adjusted for age, sex and level of
178 education (binarized as $<$ University level or \geq University level). Significant results using the unadjusted
179 model were reported in the supplementary materials.

181 Additional subgroup analyses were also performed, and interaction effects between interventions and
182 risk-factor based subgroups were added to the previous model. Two criteria defined in a previous research
183 work on the MAPT cohort (Andrieu et al., 2017) were examined to define these subgroups : the CDR status
184 (CDR=0 vs CRD=0.5), and on the Fried's frailty criteria (none vs at least one frailty criteria) (Fried et al.,
185 2004).

187 It is interesting to point out that the previous research work on the MAPT cohort defined other subgroups
188 than those based on the CDR status and the Fried's frailty criteria (Andrieu et al., 2017). These subgroups
189 were based on the following criteria : the MMSE score, red blood cell docosahexaenoic acid (DHA) and
190 eicosapentaenoic acid (EPA) concentrations , the dementia risk based on the CAIDE score (Kivipelto et al.,
191 2006), APOE ϵ 4 genotype, brain $A\beta$ load (for participants who underwent a florbetapir PET scan (Fleisher,
192 2011)). We could not however test an effect of interventions conjointly with these subgroups due to limited
193 sample sizes. Characteristics of these subgroups are described in Table S1.

194 2.7 Structural brain characteristics: cortical thickness and white matter hyperintensities 195 load

196 We also evaluated the impact of cortical thickness and white matter hyperintensities (WMH) load on the
197 FC. Cortical thickness was computed when the BASC-Cambridge atlas subnetworks displayed significantly
198 modified FC for the above-defined tests. All subnetworks were first resliced with the SPM12 toolbox to the
199 anatomical 2iso MNI brain template provided by FSL v6.0.0 (Jenkinson et al., 2012). The brain template
200 was then registered to Freesurfer 'fsaverage' subject space and the registration was used to transform the
201 resliced subnetwork images (Freesurfer v6) (Fischl and Dale, 2000). Participants' cortical thickness was
202 computed with the Freesurfer recon-all pipeline at baseline and 36 months and mapped to the fsaverage
203 surface. Subnetworks' cortical thickness was then extracted and averaged over left and right hemispheres
204 for each participant and at both timepoints. Difference of cortical thickness between both timepoints was
205 eventually computed. Freesurfer participants' GM segmentation and subnetworks' mapping to fsaverage
206 surface were visually inspected. The WMH load was evaluated using the White matter Hyperintensities
207 Automated Segmentation Algorithm (WHASA) on available FLAIR and 3DT1 data. The WHASA method
208 is fully described elsewhere (Samaille et al., 2012). Volumes of WMH were evaluated at baseline and
209 36 months and the difference of volume between both timepoints was computed. All participants WMH
210 volumes were divided by total intracranial volume (TIV) at baseline. Visual quality control excluded
211 participants with poor quality segmentation. The participants' cortical thickness data and WMH volumes
212 were computed by the CATI Platform.

214 All statistical analyses on cortical thickness and WMH load were were adjusted for age, sex and level
215 of education and performed using permutation statistics (N=5000 permutations) with the Palm software

216 (v119) (Winkler et al., 2014). For cortical thickness analyses, false discovery rate correction (p-FDR <
217 0.05) was applied to take into account the multiple tests on all subnetworks.

3 RESULTS

218 3.1 Baseline characteristics of the participants (Table 1, Supplementary data Table S2)

219 All one hundred participants (37% male, mean (sd [min-max]) age 74.3 (\pm 3.74, [70-84]) years) described
220 spontaneous memory complaints but were not limited in instrumental activities of daily living and in
221 addition about 11% showed reduced walking speed (below or equal to 0.8m/sec). At baseline, the mean
222 cognitive composite score was 0.16 (\pm 0.51, [-1.60;1.27]) and the mean MMSE score was 28.01 (\pm 1.38,
223 [24;30]), with 87% scoring below 30 at baseline. Furthermore, 38% showed at least one frailty criteria
224 and 52% had a baseline CDR score of 0. A detailed description is presented in Table 1. Note that some
225 participants show a change in CDR score over time, especially in the placebo and Om3 arms with a
226 CDR-score evolution from 0.5 to 0. No significant difference is observed between included and excluded
227 participants in this analysis concerning age, sex and level of education, but participants included in the
228 analysis improve more on average during 36 months on the MMSE and cognitive composite scores than
229 excluded participants. There is however no difference on CDR status between included and excluded
230 participants (see supplementary data, table S2).

231 3.2 Main effects of intervention and interactions with risk-factor based subgroups on FC 232 (Tables 2-3, Figure 2, Supplementary data Table S3, S4, S5, Figure S1)

233 No difference was found between the intervention groups on FC over time. There was neither a main
234 effect of time, indicating that the FC of participants combined across intervention groups did not differ
235 between baseline and after 36 months of intervention, nor a main effect of groups, showing that FC did not
236 differ between groups at pre and post intervention states. No effect was found for the unadjusted model
237 either.

238

239 A significant interaction between baseline CDR status and intervention groups over time was found (Table
240 2, see supplementary data Table S3 for unadjusted model). These connections associated the frontoparietal
241 (FPN) subnetworks with subnetworks of the sensorimotor (SMN), salience (SN) and visual (VIS) networks.
242 Subnetworks from the FPN were mainly centered on the middle frontal gyrus. The structure and main
243 network affiliation of all subnetworks that are significant for this interaction and for all results reported
244 thereafter are further described in Table S4.

245

246 Post-hoc analyses highlighted that FPN-SMN, FPN-SN and FPN-VIS connectivity was different between
247 interventions with omega-3 fatty acid supplementation (Om3 and Om3+MI) compared to interventions
248 without omega-3 (MI and placebo), though this difference was dependant on participants baseline CDR
249 status and displayed opposite directions between CDR0 and CDR0.5 subgroups of participants (Table 3,
250 Figure 2). When examining directly the raw mean connectivity, it appeared that for participants with a
251 CDR0 at baseline, the Om3 supplementation induced a stability or slight decrease of the FC compared to
252 the placebo where FC was increased (Table S3, Figure S1). For the participants with CDR0.5 at baseline,
253 FC also remained stable or increased after Om3 supplementation, but it systematically decreased more after
254 placebo intake (Table S3, Figure S1). It is interesting to note that when we tested for an interaction between
255 baseline CDR status and omega-3 fatty acid supplementation (Om3 and Om3+MI) versus no omega-3 fatty

256 acid supplementation (MI and placebo), the same FPN-SMN, FPN-SN and FPN-VIS connections were
257 significant, though new significant connections between the FPN-SMN, FPN-VIS, FPN-SN, DMN-VIS,
258 and DMN-SMN were revealed (Table S5). This shows that the observed effect between intervention groups
259 and baseline CDR status is driven by omega-3 fatty acid supplementation. In contrast, no interaction effects
260 were found between intervention groups and Fried's frailty criteria.

261 **3.3 CDR status and omega-3 fatty acid supplementation (Tables S6-7)**

262 3.3.1 The effect of CDR status and omega-3 fatty acid supplementation on cortical thickness 263 and WMH load : implications for FC

264 Brain structural alterations may drive the differences of FC observed between participants with different
265 CDR status and with or without an omega-3 fatty acid supplementation. To explain the observed interaction
266 effect between omega-3 fatty acid supplementation and CDR status, we first tested whether the FC changes
267 of the FPN with the SMN, SN and VIS networks (Table 2) could be explained by differences of cortical
268 thickness between the groups. For each subnetwork, the evolution of cortical thickness between baseline
269 and 36 months was compared between CDR0 participants supplemented with Om3 (Om3 and Om3+MI:
270 N=29) and without (MI and placebo: N=20) and between CDR0.5 participants supplemented with Om3
271 (Om3 and Om3+MI: N=20) and without (N=28) after exclusion of patient that did not reach quality control
272 for cortical thickness analysis. The same evaluation was performed for the evolution of WMH load between
273 CDR0 participants supplemented with Om3 (Om3 and Om3+MI: N=26) and without (MI and placebo:
274 N=17) and between CDR0.5 participants supplemented with Om3 (Om3 and Om3+MI: N=17) and without
275 (N=23) after excluding participants with erroneous WMH segmentation. No difference was detected,
276 suggesting that these structural characteristics do not drive the FC changes observed for the CDR0 or
277 CDR0.5 participants supplemented with Om3.

278 3.3.2 Baseline differences in FC between participants supplemented with omega-3 fatty acids 279 according to their CDR status

280 We observed an effect of intervention linked to baseline CDR status on FC evolution. To determine if
281 this effect could be attributed to baseline FC differences, we assessed the interaction between intervention
282 groups and baseline CDR status on baseline FC. No significant difference was found, implying that FC is
283 not different at baseline according to CDR status and group assignment. There was neither a significant
284 difference when we pooled participants into larger groups of subjects supplemented or not with omega-3
285 fatty acids (Om3 Om3+MI versus MI placebo) and tested for an interaction with baseline CDR status on
286 baseline FC.

287 3.3.3 The role of the progression of the CDR on FC

288 Two profiles may exist: stable cognitive participants with a CDR0 or CDR0.5 at both time-points and
289 participants that show cognitive changes, marked by a CDR0 at baseline and CDR0.5 at follow-up or
290 vice-versa (Table 1). No significant difference on the evolution of FC was found after testing the effect of
291 Om3 supplementation on subgroups of participants with stable CDR0 or CDR0.5 status. There was however
292 a trend for stable CDR0 participants ($p=0.067$; Table S6) for the same FPN-SMN and FPN-SN connections
293 that were significant when testing the effect of Om3 supplementation in CDR0 participants (Table 3).
294 This suggests that this subset of stable participants may be equally responsive to Om3 intake. A trend for
295 participants with stable CDR0.5 ($p=0.078$; Table S7) was also detected, but on VIS-SN connections that
296 differed from the ones previously observed (Table 2). We thus cannot conclude if we observe a true effect
297 of Om3 intake on stable CDR0.5 participants.

4 DISCUSSION

298 This study aimed to decipher the impact of preventive uni or multidomain intervention strategies during
299 a three-years period on older people with cognitive complaints by analyzing longitudinal FC changes.
300 While reasonably large imaging data sample that included quality control procedures was assessed, no
301 FC changes was highlighted for any intervention (multidomain interventions including physical activity,
302 cognitive training, and nutritional counseling alone, versus Om3 supplementation alone, and multidomain
303 interventions combined with Om3), probably because of the heterogeneity of our population. When
304 targeting cognitive status at baseline, interestingly, an effect of the Om3 supplementation on longitudinal
305 FC emerged, suggesting the effect of this supplementation on selected populations.
306

307 Participants with a normal CDR at baseline had stable FPN-VIS, FPN-SMN, and FPN-SN FC through
308 time when receiving omega-3 fatty acid supplementation, while their FC naturally increased without this
309 supplementation. This observation was also partially confirmed for the subset of participants with a stable
310 good cognitive profile over time (CDR0 at baseline and follow-up), endorsing the fact that this process
311 is also associated with a good prognosis. For participants with slight cognitive impairment (CDR0.5) the
312 FPN-SMN, FPN-VIS and FPN-SN FC either remained stable or slightly increased with Om3, while it
313 decreased with placebo intake.
314

315 How do we explain the effect of Om3 supplementation on FC longitudinal changes for older participants
316 depending on their cognitive status? For participants with normal CDR but cognitive complaint, the lack
317 of Om3 supplementation induces an increased between-network connectivity that is similar to what is
318 observed in the aging process (Malagurski et al., 2020; Betzel et al., 2014; Geerligts et al., 2015). This
319 could be imputed to either a loss of functional specificity from the different resting-state networks, or to a
320 compensatory process where networks act conjointly to maintain stable cognitive functions within time
321 (Jockwitz and Caspers, 2021). In this light, omega-3 fatty acid supplementation intake could stabilize FC
322 between networks. For participants with impaired cognition (CDR0.5), FC evolves differently. Viviano
323 and colleagues note in their review that various and inconsistent results about the FC of populations with
324 subjective memory complaints have been reported, and propose a nonlinear model of FC evolution to
325 explain this variability, though specifically for DMN and medial temporal regions (Viviano and Damoiseaux,
326 2020). FC would first increase, due to noisy signals or compensatory mechanisms, to later decrease as
327 neurodegeneration spreads. It could be hypothesized that CDR0.5 participants are either at the beginning
328 or in the middle of this latter phase of decline. They would, when taking the placebo and depending on the
329 connection, either have stable or decreasing between-network FC whereas Om3 supplementation would
330 result in an opposite process by respectively increasing or preserving inter network connectivity. This
331 interpretation should however be taken with caution, as the proposed model from Viviano and colleagues is
332 specific to the DMN and medial temporal regions and may not apply to other regions or networks. The
333 mechanisms linked to omega-3 fatty acid supplementation are not fully understood and do not seem in
334 our study to be modulated by the cortical thickness nor the WMH load. For cortical thickness, it was
335 not expected as Om3 intake has previously been shown to impact GM characteristics, and fish-oil or
336 supplements intakes reduced atrophy in the temporal and parietal cortex, and more particularly in the
337 hippocampus, for healthy older adults (Conklin et al., 2007; Daiello et al., 2015; Raji et al., 2014; Witte
338 et al., 2014) and MCI and AD participants (Daiello et al., 2015). In addition, natural red blood cell DHA
339 and EPA concentrations equally reshape GM in healthy older people (Walhovd, 2014). Concerning FC, a
340 direct association was found between these natural Om3 blood cell levels and FC of regions including the

341 prefrontal cortex, hippocampus, precuneus and amygdala (Talukdar et al., 2019). When assessed indirectly
342 through nutrient patterns, Om3 intake impacted the FC of the visual network and influenced the relation
343 between the FC of the FPN and intelligence (Zwilling et al., 2019). The current observed FC modifications
344 of regions centered around the middle frontal gyrus and subnetworks of the FPN is congruent with the
345 hypothesis that frontal regions are affected by cognitive impairment and neurodegenerative disease, like
346 AD (Bayram et al., 2018).

347

348 We did not find any effect of the multidomain intervention, alone or combined with omega-3 fatty acid
349 supplementation for the overall population or risk-based subgroups. Interestingly, when looking at the
350 main MAPT study as well as other brain imaging studies on MI, mixed results are reported concerning
351 multidomain interventions effect on brain characteristics. The ancillary FDG PET MAPT Trial showed
352 that MI had no impact on global brain metabolism at 12 months (Delrieu et al., 2020). However, an
353 effect on brain morphometry was detected through a specific deformation-based method, whereas classic
354 segmentation based analyses did not yield any result (Sivera et al., 2020). This underscores the importance
355 of methodological choices for the analysis of brain imaging data. Other trials such as the FINGER and
356 PREDIVA studies failed to detect an effect of multidomain interventions on either grey matter structure
357 (Stephen et al., 2019) or WMH volumes (van Dalen et al., 2017; Stephen et al., 2019). They however
358 showed that these interventions were more beneficial for participants with higher baseline cortical thickness
359 in regions affected by AD (Stephen et al., 2019), or with higher baseline WMH volumes (van Dalen et al.,
360 2017). This is concordant with our findings which suggest that the effect of interventions on the brain may
361 be dependent on participants' baseline profiles.

362

363 The differences between studies examining the effect of preventive interventions and our findings,
364 whether it concerns the effect of Om3 associated with participants' CDR status or the lack of benefit from
365 multidomain intervention, can be explained by multiple factors. To start, inclusion criteria differed between
366 studies, leading to populations with different cognitive status (cognitively healthy, at-risk to develop AD,
367 frail, early AD, etc). Furthermore, beyond cognitive status, there is variability in the response of individuals
368 to interventions, and many factors can modulate the effect of an intervention. Previous analyses suggest
369 for instance that the impact of exercise on older people with mild Alzheimer's disease depends on their
370 APOE genotype (Jensen et al., 2019) or that the effect of omega-3 fatty acid supplementation on cognitively
371 impaired older adults is influenced by participants' baseline plasma homocysteine levels (Jernerén et al.,
372 2019). Next, the methodological choices to evaluate MRI data metrics and in particular FC varied between
373 studies. It is instructive to note that in their review on cognitive training, Vanbalkom et al. identify the use
374 of seed-based approaches as one of the major limitations in FC studies, as the results are highly dependent
375 on the selected source seed (van Balkom et al., 2020). In a similar way the choice of brain atlas used to
376 parcelate the brain bias findings. Here we used one parcellation with 36 regions (630 connections) from
377 a multiresolution atlas that was previously used in a meta-analysis to identify precise regions affected
378 by AD (Badhwar et al., 2017). Other methodological choices concerning for instance the integration of
379 confounding risk factors such as apolipoprotein $\epsilon 4$ allele (APOE $\epsilon 4$) and amyloid A β brain deposits in the
380 models can also explain the variability observed between studies (Bhatti et al., 2020; Rakesh et al., 2017;
381 Yao et al., 2020). Last but not least, main differences between studies can be attributed to the intervention
382 design that may vary in length, modality, frequency, and intensity. Note also that while we mostly compare
383 our findings to the results of interventional studies, some of the studies concerning Om3 are observational
384 and do not study the direct impact of Om3 supplementation but measures of individuals' natural Om3 levels.
385 Within our study, training intensity for multidomain intervention differed over three-years. Participants

386 underwent twelve sessions during the first two months, but this frequency was then reduced to one session
387 per month. It could be argued that by the time participants were scanned at follow-up, any impact of the
388 initial high intensity intervention had been wiped out, and that effects could have been observed at an
389 earlier stage of the intervention. We did detect, in contrast, an effect of omega-3 fatty acid supplementation,
390 and it is interesting to note that this specific intervention intensity was maintained during the three-year
391 period, with a daily intake of omega-3 fatty acids.

392

393 This study present strengths but also limits. The study strength includes a substantial amount of MRI data,
394 a quality of methodology and imaging data, a longitudinal design, multidomain data and the complementary
395 nature of multidomain interventions. Some limitations should however be considered. Missing data (17%)
396 might have limited the interpretation of WMH load effects on FC. Also, the small number of subjects in the
397 subgroup analyses (CDR, Fried's frailty criteria), the even smaller number of subjects for some subgroups
398 (APOE ϵ 4 carriers, participants with low levels of Om3, with high risk dementia, with low MMSE score)
399 and missing information (amyloid status) unfortunately limited further detailed analysis.

400

401 The information about amyloid status is relevant in the context of this study. Longitudinal analyses
402 pointed out that the evolution of connectivity for cognitively intact older adults differed according to their
403 amyloid status (Lin et al., 2020) and amyloid status appeared to modify FC over a wide range of studies
404 including participants in the spectrum of AD (Hasani et al., 2021). Thus, participants' amyloid load may be
405 an important factor mediating the effect of interventions on FC. It is however interesting to point out that
406 intervention groups presented similar cognitive profiles at baseline and were homogeneous on factors such
407 as APOE ϵ 4 status that are associated with increased amyloid burden (Janssen et al., 2021; Sánchez-Juan
408 and Seshadri, 2017; Sperling et al., 2020), possibly limiting the differences of amyloid load between the
409 groups. Given the low number of APOE ϵ 4 in the sample it is also possible that few participants had a high
410 amyloid burden. Nevertheless, the information about amyloid status should be taken into account in future
411 studies, and replicating the results on CDR status needs to be done.

412

413 Future studies on preventive interventions should aim to explore the effects of interventions on MRI
414 biomarkers in potential subgroups of interest and to scan large samples of participants to this effect.

5 CONCLUSION

415 Older people with cognitive complaints did not show any change in functional connectivity after 36 months
416 of multidomain or unidomain intervention. However an effect of omega-3 fatty acid supplementation on
417 functional connectivity of the frontoparietal, sensorimotor, visual and salience networks was detected when
418 participants cognitive decline was considered. This effect was centered on the frontoparietal network, known
419 to be involved in neurodegenerative and aging processes, and showed opposite patterns of connectivity for
420 participants CDR0 or CDR0.5 at baseline. This effect was independent of cortical thickness and WMH
421 load. Overall, our findings suggest that preventive strategies should consider participants' cognitive status
422 and the heterogeneity of target populations when designing future studies on preventive interventions.

6 FIGURES

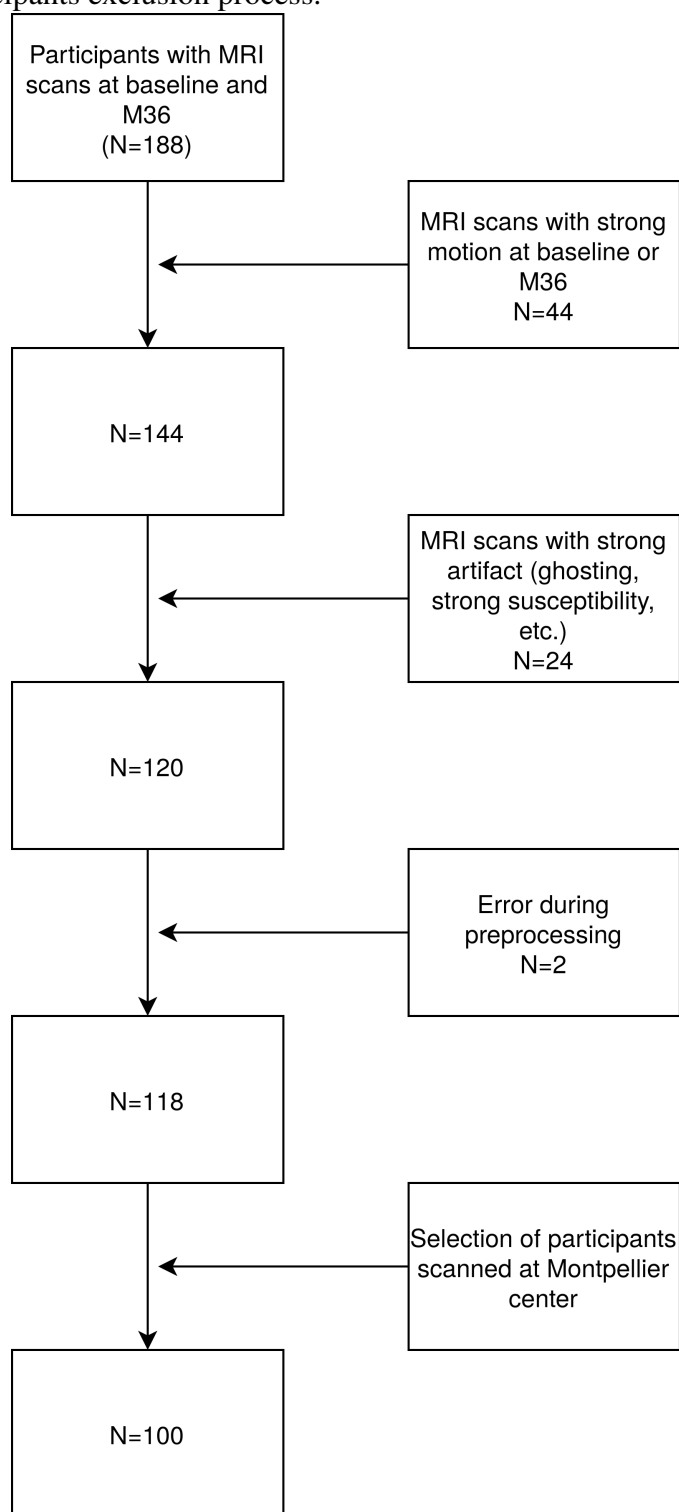
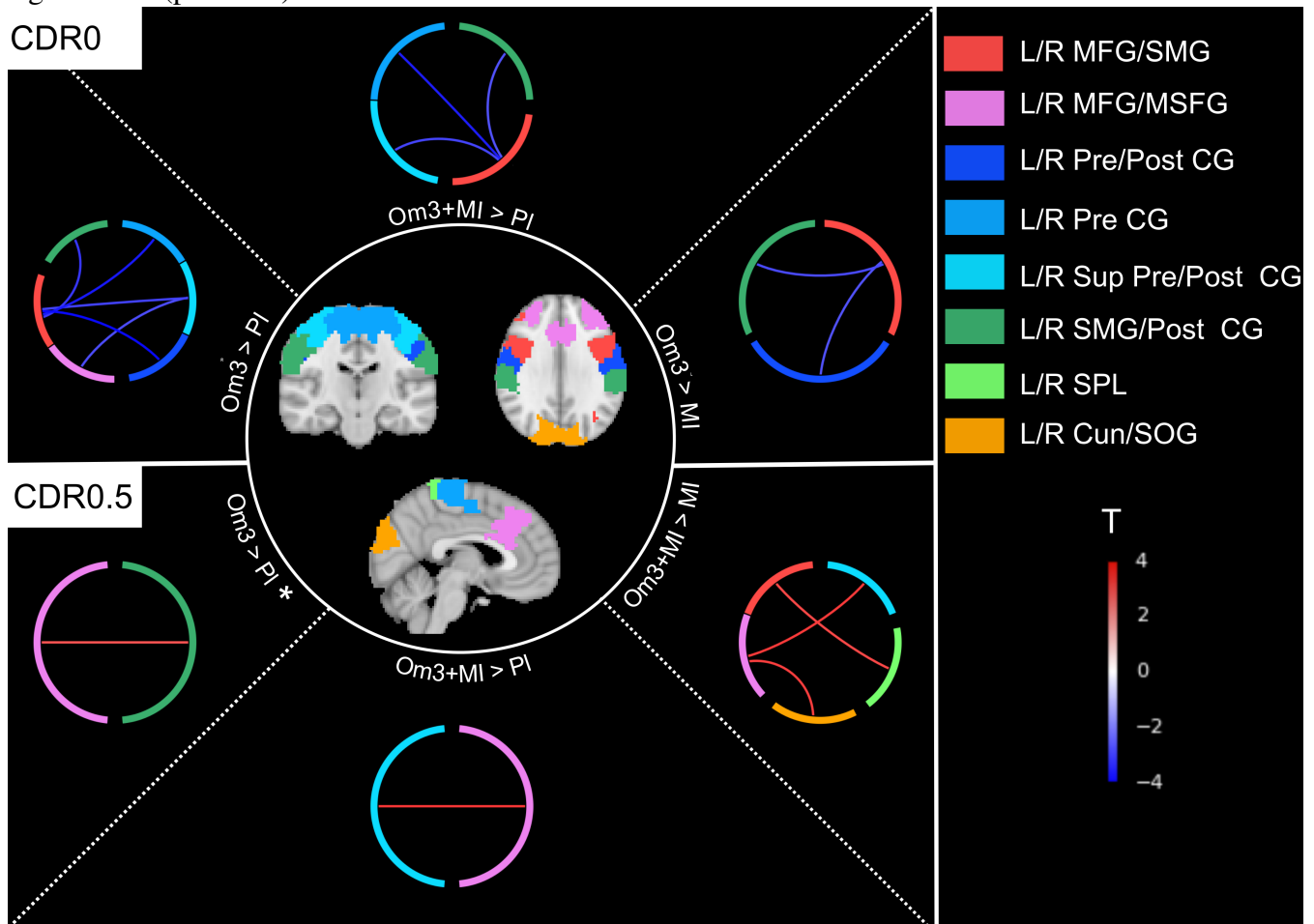
Figure 1. Chart of participants exclusion process.

Figure 2. Connections showing a difference over the evolution of FC between interventions within each subgroup of baseline CDR0 and CDR0.5 (Table 3). Almost all connections were significant except for the L/R MFG/MSFG - L/R SMG/Post CG connection for the comparison CDR0.5 Om3 > PI that was close to significance ($p < 0.06$)*.



Abbreviations : Om3+MI=Omega-3 and Multidomain intervention; Om3=Omega-3 intervention; MI=Multidomain intervention; PI=Placebo; L/R Cun/SOG=Left/Right Cuneus/Superior Occipital Gyrus (Visual network); L/R MFG/MSFG= Left/Right Middle Frontal Gyrus/Superior Frontal Gyrus Medial segment (Frontoparietal network); L/R SMG/Post CG= Left/Right Supramarginal Gyrus/Post Central Gyrus (Salience network); L/R MFG/SMG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/ Supramarginal Gyrus (Frontoparietal network); L/R Pre CG=Left/Right Pre Central Gyrus (Sensorimotor network); L/R Sup Pre/Post CG=Left/Right Superior Pre/Post Central Gyrus (Sensorimotor network); L/R Pre/Post CG=Left/Right Pre/Post Central Gyrus (Sensorimotor network); L/R SPL=Left/Right Superior Parietal Lobule (Salience network); T : t-value for post hoc tests (Table 3), red connections represent a positive difference between mean connectivity of interventions group with omega-3 fatty acid supplementation vs no omega-3 fatty acid supplementation, blue connections represent a negative difference.

7 TABLES

Table 1. Whole MAPT MRI subsample characteristics and comparison between the different intervention groups

	MRI subsample (N=100)	Omega3+MI (N=27)	Omega3 (N=24)	MI (N=24)	Placebo (N=25)	p*
Age, years (mean, (sd) / range)	74.26 (3.74)/ [70.00 ; 84.00]	74.59 (4.01) / [70.00 ; 83.00]	73.92 (3.34)/ [70.00 ; 81.00]	74.79 (3.83)/ [70.00 ; 82.00]	73.72 (3.58)/ [70.00 ; 84.00]	0.756
Sex (F)	63 (63%)	16 (59%)	18 (75%)	14 (58%)	15 (60%)	0.580
Education level (\geq University level)	49 (49%)	10 (37%)	15 (62%)	10 (42%)	14 (56%)	0.231
Composite score (mean, (sd) / range)						
At baseline	0.16 (0.51)/ [-1.60 ; 1.27]	0.16 (0.52)/ [-0.84 ; 1.23]	0.22 (0.34)/ [-0.62 ; 0.93]	0.03 (0.66)/ [-1.60 ; 1.27]	0.23 (0.45)/ [-0.54 ; 1.24]	0.522
Difference from baseline to 36 month	0.14 (0.49)/ [-1.61 ; 1.11]	0.09 (0.46)/ [-1.26 ; 0.94]	0.29 (0.39)/ [-0.53 ; 1.11]	0.08 (0.49)/ [-1.61 ; 0.88]	0.09 (0.56)/ [-1.58 ; 1.05]	0.388
MMSE score (mean, (sd) / range)						
At baseline	28.01 (1.38)/ [24.00 ; 30.00]	28.04 (1.37)/ [25.00 ; 30.00]	28.29 (1.24)/ [24.00 ; 30.00]	28.00 (1.29)/ [25.00 ; 30.00]	27.72 (1.54)/ [24.00 ; 30.00]	0.491
Difference from baseline to 36 month	0.44 (1.73)/ [-5.00 ; 6.00]	0.30 (1.54)/ [-4.00 ; 2.00]	0.41 (1.85)/ [-3.00 ; 6.00]	0.38 (1.87)/ [-5.00 ; 4.00]	0.68 (1.64)/ [-3.00 ; 5.00]	0.904
Slow gait speed (≤ 0.8 m/s)**	11 (11%)	2 (7%)	4 (17%)	2 (8%)	3 (12%)	0.719
Exploratory subgroups						
CDR0 status at baseline	52 (52%)	15 (56%)	16 (67%)	11 (46%)	10 (40%)	0.260
CDR status evolution from baseline to 36 months						0.002
CDR0 to CDR0	36 (36%)	6 (22%)	14 (58%)	6 (25%)	10 (40%)	
CDR0.5 to CDR0.5	25 (25%)	9 (33%)	1 (4%)	9 (38%)	6 (24%)	
CDR0 to CDR0.5	16 (16%)	9 (33%)	2 (8%)	5 (21%)	0 (0%)	
CDR0.5 to CDR0	23 (23%)	3 (11%)	7 (29%)	4 (17%)	9 (36%)	
Fried's frailty criteria						0.487
No frailty criteria	57 (60%)	16 (62%)	16 (73%)	13 (54%)	12 (52%)	
At least one frailty criteria	38 (40%)	10 (38%)	6 (27%)	11 (46%)	11 (48%)	

*Comparison between intervention groups. Kruskal-Wallis and Anova or Chi-2 tests were used for quantitative and qualitative variables respectively.

** All participants presented spontaneous memory complaints but none of them were impeded in instrumental activities of daily living.

Percentages were calculated with the number of participants for whom data was available for each variable. Percentages were rounded to the nearest value. This rounding can result in a loss of accuracy and the sum of the percentages may be close but not equal to 100%.

Abbreviations : MMSE=Mini Mental State Examination; CDR=clinical dementia rating.

Table 2. Significant connections for interaction over 36 months between intervention group and baseline CDR status. Results presented are significant after SPC FWE-cluster correction. All significant connections are part of the same cluster.

Individual connection statistics *	Subnetwork (Main network) 1	Subnetwork (Main network) 2
F=6.05 p < 0.001	L/R Cun/SOG (VIS)	L/R MFG/MSFG (FPN)
F=5.64 p=0.001	L/R SMG/Post CG (SN)	L/R MFG/SMG (FPN)
F=5.38 p=0.002	L/R Pre CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)
F=5.06 p=0.003	L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	L/R MFG/MSFG (FPN)
F=4.90 p=0.003	L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)
F=4.85 p=0.004	L/R Pre/Post CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)
F=4.84 p=0.004	L/R SPL (SN)	L/R MFG/SMG (FPN)
F=4.60 p=0.005	L/R SMG/Post CG (SN)	L/R MFG/MSFG (FPN)

The model was adjusted for age, sex and level of education.

Abbreviations : VIS=Visual network; FPN=Frontoparietal network; SN=Saliency network; SMN=Sensorimotor network; L/R Cun/SOG=Left/Right Cuneus/Superior Occipital Gyrus; L/R MFG/MSFG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Superior Frontal Gyrus Medial segment; L/R SMG/Post CG=Left/Right Supramarginal Gyrus/Post Central Gyrus; L/R MFG/SMG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Supramarginal Gyrus; L/R Pre CG=Left/Right Pre Central Gyrus; L/R Sup Pre/Post CG=Left/Right Superior Pre/Post Central Gyrus; L/R Pre/Post CG=Left/Right Pre/Post Central Gyrus; L/R SPL=Left/Right Superior Parietal Lobule; SPC=Spatial Pairwise Clustering; FWE=Family-Wise Error.

Table 3. Posthoc tests on significant connections between subnetworks (main networks) for interaction intervention group x baseline CDR status x time.

	Om3+MI > Om3	Om3+MI > MI	Om3 > MI	Om3+MI > PI	Om3 > PI	IM > PI	Om3+MI > Om3	Om3+MI > MI	Om3 > MI	Om3+MI > PI	Om3 > PI	IM > PI
Connections from subnetwork L/R MFG/SMG (FPN) to subnetworks												
L/R SMG/Post CG (SN)	T=0.40 p=0.978	T=-2.38 p=0.094	T=-2.80 p=0.036	T=-2.67 p=0.049	T=-3.10 p=0.017	T=-0.35 p=0.984	T=-0.14 p=0.999	T=1.18 p=0.638	T=1.36 p=0.527	T=1.42 p=0.490	T=1.36 p=0.527	T=0.22 p=0.996
L/R SPL (SN)	T=0.49 p=0.961	T=-1.44 p=0.478	T=-1.93 p=0.231	T=-2.03 p=0.190	T=-2.53 p=0.069	T=-0.61 p=0.928	T=1.11 p=0.685	T=2.83 p=0.034	T=1.22 p=0.617	T=2.20 p=0.139	T=0.71 p=0.891	T=-0.70 p=0.894
L/R Pre CG (SMN)	T=-0.04 p=1.000	T=-2.01 p=0.199	T=-2.01 p=0.197	T=-3.52 p=0.005	T=3.58 p=0.004	T=-1.50 p=0.444	T=1.03 p=0.734	T=1.83 p=0.273	T=0.48 p=0.963	T=1.91 p=0.237	T=0.55 p=0.945	T=0.05 p=1.000
L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	T=-0.05 p=1.000	T=-2.28 p=0.118	T=-2.28 p=0.119	T=-2.88 p=0.029	T=-2.92 p=0.027	T=-0.66 p=0.912	T=1.70 p=0.334	T=1.59 p=0.392	T=-0.38 p=0.981	T=2.22 p=0.133	T=0.10 p=1.000	T=0.60 p=0.929
L/R Pre/Post CG (SMN)	T=1.39 p=0.509	T=-1.35 p=0.533	T=-2.67 p=0.049	T=-2.5 p=0.074	T=-3.82 p=0.002	T=-1.13 p=0.672	T=0.82 p=0.842	T=2.38 p=0.097	T=1.13 p=0.674	T=1.48 p=0.453	T=0.40 p=0.978	T=-0.96 p=0.773
Connections from subnetwork L/R MFG/MSFG (FPN) to subnetworks												
L/R Cum/SOG (VIS)	T=0.32 p=0.988	T=-1.87 p=0.256	T=-2.20 p=0.138	T=-1.91 p=0.236	T=-2.21 p=0.124	T=-0.11 p=1.00	T=0.54 p=0.947	T=2.97 p=0.024	T=1.89 p=0.247	T=2.06 p=0.182	T=1.18 p=0.638	T=-0.99 p=0.753
L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	T=0.75 p=0.876	T=-1.02 p=0.739	T=-1.73 p=0.318	T=-2.05 p=0.185	T=-2.78 p=0.038	T=-1.01 p=0.742	T=1.75 p=0.310	T=3.05 p=0.020	T=0.76 p=0.869	T=3.10 p=0.017	T=0.81 p=0.850	T=-0.01 p=1.000
L/R SMG/Post CG (SN)	T=0.67 p=0.908	T=-0.78 p=0.865	T=-1.41 p=0.497	T=-1.45 p=0.476	T=-2.09 p=0.171	T=-0.66 p=0.909	T=-1.23 p=0.610	T=0.99 p=0.756	T=2.01 p=0.198	T=1.57 p=0.402	T=2.63 p=0.055	T=0.57 p=0.938

Significant results are outlined in bold (near significant are in bold and italics).

*The model was adjusted for age, sex and level of education.

Abbreviations : Om3+MI=Omega-3 and Multidomain intervention; Om3=Omega-3 intervention; MI=Multidomain intervention; PI=Placebo; VIS=Visual network; FPN=Frontoparietal network; SN=Saliency network; SMN=Sensorimotor network; L/R Cum/SOG=Left/Right Cuneus/Superior Occipital Gyrus ; L/R MFG/MSFG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Superior Frontal Gyrus Medial segment; L/R SMG/Post CG=Left/Right Supramarginal Gyrus/Post Central Gyrus; L/R MFG/SMG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Supramarginal Gyrus; L/R Pre CG=Left/Right Pre Central Gyrus; L/R Sup Pre/Post CG=Left/Right Superior Pre/Post Central Gyrus; L/R Pre/Post CG=Left/Right Pre/Post Central Gyrus; L/R SPL=Left/Right Superior Parietal Lobule.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

423 BV reports grants from Pierre Fabre, Avid, Exonhit, AbbVie, Lilly, Lundbeck, MSD, Otsuka, Regenron,
424 Sanofi, Roche, AstraZeneca, LPG Systems, Nestlé, and Alzheon, and personal fees from Lilly, Lundbeck,
425 MSD, Otsuka, Roche, Sanofi, Biogen, Nestlé, Transition Therapeutics, and Takeda. All other authors
426 declare no competing interests.

ACKNOWLEDGMENTS

427 The MAPT study was supported by grants from the Gérontopôle of Toulouse, the French Ministry of
428 Health (PHRC 2008, 2009), Pierre Fabre Research Institute (manufacturer of the omega-3 supplement),
429 ExonHit Therapeutics SA, and Avid Radiopharmaceuticals Inc. The promotion of this study was supported
430 by the University Hospital Center of Toulouse. The data sharing activity was supported by the Association
431 Monegasque pour la Recherche sur la maladie d'Alzheimer (AMPA) and the INSERM-University of
432 Toulouse III UMR 1295 Unit (CERPOP).

433

434 This work was publicly funded through ANR (the French National Research Agency) under the
435 "Investissements d'avenir" programme with the reference ANR-16-IDEX-0006.

436 **MAPT/DSA Group refers to**

437

438 **MAPT Study Group**

439

440 Principal investigator: Bruno Vellas (Toulouse); Coordination: Sophie Guyonnet ; Project leader: Isabelle
441 Carrié ; CRA: Lauréane Brigitte ; Investigators: Catherine Faisant, Françoise Lala, Julien Delrieu, Hélène
442 Villars ; Psychologists: Emeline Combrouze, Carole Badufle, Audrey Zueras ; Methodology, statistical
443 analysis and data management: Sandrine Andrieu, Christelle Cantet, Christophe Morin; Multidomain
444 group: Gabor Abellan Van Kan, Charlotte Dupuy, Yves Rolland (physical and nutritional components),
445 Céline Caillaud, Pierre-Jean Ousset (cognitive component), Françoise Lala (preventive consultation). The
446 cognitive component was designed in collaboration with Sherry Willis from the University of Seattle, and
447 Sylvie Belleville, Brigitte Gilbert and Francine Fontaine from the University of Montreal.

448 Co-Investigators in associated centres : Jean-François Dartigues, Isabelle Marcet, Fleur Delva, Alexandra
449 Foubert, Sandrine Cerda (Bordeaux); Marie-Noëlle-Cuffi, Corinne Costes (Castres); Olivier Rouaud,
450 Patrick Manckoundia, Valérie Quipourt, Sophie Marilier, Evelyne Franon (Dijon); Lawrence Bories, Marie-
451 Laure Pader, Marie-France Basset, Bruno Lapoujade, Valérie Faure, Michael Li Yung Tong, Christine
452 Malick-Loiseau, Evelyne Cazaban-Campistron (Foix); Françoise Desclaux, Colette Blatge (Lavaur);
453 Thierry Dantoine, Cécile Laubarie-Mouret, Isabelle Saulnier, Jean-Pierre Clément, Marie-Agnès Picat,
454 Laurence Bernard-Bourzeix, Stéphanie Willebois, Iléana Désormais, Noëlle Cardinaud (Limoges); Marc
455 Bonnefoy, Pierre Livet, Pascale Rebaudet, Claire Gédéon, Catherine Burdet, Flavien Terracol (Lyon),
456 Alain Pesce, Stéphanie Roth, Sylvie Chaillou, Sandrine Louchart (Monaco); Kristel Sudres, Nicolas
457 Lebrun, Nadège Barro-Belaygues (Montauban); Jacques Touchon, Karim Bennys, Audrey Gabelle, Aurélia
458 Romano, Lynda Touati, Cécilia Marelli, Cécile Pays (Montpellier); Philippe Robert, Franck Le Duff,
459 Claire Gervais, Sébastien Gonfrier (Nice); Yannick Gasnier and Serge Bordes, Danièle Begorre, Christian
460 Carpuat, Khaled Khaled, Jean-François Lefebvre, Samira Misbah El Idrissi, Pierre Skolil, Jean-Pierre
461 Salles (Tarbes).

462 MRI group: Carole Dufouil (Bordeaux), Stéphane Lehericy, Marie Chupin, Jean-François Mangin, Ali
463 Bouhayia (Paris); Michèle Allard (Bordeaux); Frédéric Ricolfi (Dijon); Dominique Dubois (Foix); Marie
464 Paule Bonceour Martel (Limoges); François Cotton (Lyon); Alain Bonafé (Montpellier); Stéphane Chanalet
465 (Nice); Françoise Hugon (Tarbes); Fabrice Bonneville, Christophe Cognard, François Chollet (Toulouse).
466 PET scans group: Pierre Payoux, Thierry Voisin, Julien Delrieu, Sophie Peiffer, Anne Hitzel, (Toulouse);
467 Michèle Allard (Bordeaux); Michel Zanca (Montpellier); Jacques Monteil (Limoges); Jacques Darcourt
468 (Nice). Medico-economics group: Laurent Molinier, Hélène Derumeaux, Nadège Costa (Toulouse).
469 Biological sample collection: Bertrand Perret, Claire Vinel, Sylvie Caspar-Bauguil (Toulouse). Safety
470 management : Pascale Olivier-Abbal

471 **DSA Group** Sandrine Andrieu, Christelle Cantet, Nicola Coley

REFERENCES

- 472 Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S., et al. (2017). Effect of long-
473 term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on
474 cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): A randomised, placebo-controlled
475 trial. *The Lancet Neurology* 16, 377–389. doi:10.1016/S1474-4422(17)30040-6
- 476 Badhwar, A., Tam, A., Dansereau, C., Orban, P., Hoffstaedter, F., and Bellec, P. (2017). Resting-state
477 network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's &
478 Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 8, 73–85. doi:10.1016/j.dadm.2017.03.
479 007
- 480 Bar-Joseph, Z., Gifford, D. K., and Jaakkola, T. S. (2001). Fast optimal leaf ordering for hierarchical
481 clustering. *Bioinformatics* 17, S22–S29. doi:10.1093/bioinformatics/17.suppl_1.S22
- 482 Barnes, S., Chowdhury, S., Gatto, N. M., Fraser, G. E., and Lee, G. J. (2021). Omega-3 fatty acids
483 are associated with blood–brain barrier integrity in a healthy aging population. *Brain Behav* 11.
484 doi:10.1002/brb3.2273
- 485 Bayram, E., Caldwell, J. Z., and Banks, S. J. (2018). Current understanding of magnetic resonance imaging
486 biomarkers and memory in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research &
487 Clinical Interventions* 4, 395–413. doi:10.1016/j.trci.2018.04.007
- 488 Berti, V., Murray, J., Davies, M., Spector, N., Tsui, W. H., Li, Y., et al. (2015). Nutrient patterns and brain
489 biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. *J Nutr Health Aging* 19, 413–423.
490 doi:10.1007/s12603-014-0534-0
- 491 Betzel, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X.-N., and Sporns, O. (2014). Changes in structural and
492 functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage* 102,
493 345–357. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.07.067
- 494 Bhatti, G. K., Reddy, A. P., Reddy, P. H., and Bhatti, J. S. (2020). Lifestyle Modifications and Nutritional
495 Interventions in Aging-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.*
496 11, 369. doi:10.3389/fnagi.2019.00369
- 497 Bos, D. J., van Montfort, S. J., Oranje, B., Durston, S., and Smeets, P. A. (2016). Effects of omega-3
498 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence? *European
499 Neuropsychopharmacology* 26, 546–561. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.12.031
- 500 Bott, Hall, Madero, Glenn, Fuseya, Gills, et al. (2019). Face-to-Face and Digital Multidomain Lifestyle
501 Interventions to Enhance Cognitive Reserve and Reduce Risk of Alzheimer's Disease and Related
502 Dementias: A Review of Completed and Prospective Studies. *Nutrients* 11, 2258. doi:10.3390/
503 nu11092258
- 504 Brini, S., Sohrabi, H. R., Peiffer, J. J., Karrasch, M., Hämäläinen, H., Martins, R. N., et al. (2018). Physical
505 Activity in Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline: A Narrative Review. *Sports Med* 48,
506 29–44. doi:10.1007/s40279-017-0787-y
- 507 Buckinx, F. and Aubertin-Leheudre, M. (2021). Nutrition to Prevent or Treat Cognitive Impairment in
508 Older Adults: A GRADE Recommendation 8, 7
- 509 Chen, F.-T., Hopman, R. J., Huang, C.-J., Chu, C.-H., Hillman, C. H., Hung, T.-M., et al. (2020). The
510 Effect of Exercise Training on Brain Structure and Function in Older Adults: A Systematic Review
511 Based on Evidence from Randomized Control Trials. *JCM* 9, 914. doi:10.3390/jcm9040914
- 512 Conklin, S. M., Gianaros, P. J., Brown, S. M., Yao, J. K., Hariri, A. R., Manuck, S. B., et al. (2007).
513 Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in
514 healthy adults. *Neuroscience Letters* 421, 209–212. doi:10.1016/j.neulet.2007.04.086

- 515 Daiello, L. A., Gongvatana, A., Dunsiger, S., Cohen, R. A., and Ott, B. R. (2015). Association of fish oil
516 supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimer's & Dementia* 11,
517 226–235. doi:10.1016/j.jalz.2014.02.005
- 518 Delrieu, J., Voisin, T., Saint-Aubert, L., Carrie, I., Cantet, C., Vellas, B., et al. (2020). The impact of a
519 multi-domain intervention on cerebral glucose metabolism: Analysis from the randomized ancillary
520 FDG PET MAPT trial. *Alz Res Therapy* 12, 134. doi:10.1186/s13195-020-00683-6
- 521 Fischl, B. and Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic
522 resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97, 11050–11055. doi:10.1073/
523 pnas.200033797
- 524 Fleisher, A. S. (2011). Using Positron Emission Tomography and Florbetapir F 18 to Image Cortical
525 Amyloid in Patients With Mild Cognitive Impairment or Dementia Due to Alzheimer Disease. *Arch*
526 *Neurol* 68, 1404. doi:10.1001/archneurol.2011.150
- 527 Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. *Journal of Psychiatric*
528 *Research* 12, 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- 529 Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., and Anderson, G. (2004). Untangling the
530 Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care.
531 *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 59, M255–M263.
532 doi:10.1093/gerona/59.3.M255
- 533 Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., and Lorist, M. M. (2015). A Brain-Wide Study of
534 Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex* 25, 1987–1999. doi:10.1093/cercor/
535 bhu012
- 536 Haeger, A., Costa, A. S., Schulz, J. B., and Reetz, K. (2019). Cerebral changes improved by physical
537 activity during cognitive decline: A systematic review on MRI studies. *NeuroImage: Clinical* 23, 101933.
538 doi:10.1016/j.nicl.2019.101933
- 539 Hasani, S. A., Mayeli, M., Salehi, M. A., and Barzegar Parizi, R. (2021). A Systematic Review of
540 the Association between Amyloid- β and τ Pathology with Functional Connectivity Alterations in the
541 Alzheimer Dementia Spectrum Utilizing PET Scan and rsfMRI. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 11,
542 78–90. doi:10.1159/000516164
- 543 Hohenfeld, C., Werner, C. J., and Reetz, K. (2018). Resting-state connectivity in neurodegenerative
544 disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *NeuroImage: Clinical* 18, 849–870. doi:10.1016/
545 j.nicl.2018.03.013
- 546 Janssen, O., Jansen, W. J., Vos, S. J., Boada, M., Parnetti, L., Gabryelewicz, T., et al. (2021).
547 Characteristics of subjective cognitive decline associated with amyloid positivity. *Alzheimer's &*
548 *Dementia* , alz.12512doi:10.1002/alz.12512
- 549 Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., and Smith, S. M. (2012). FSL.
550 *NeuroImage* 62, 782–790. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- 551 Jensen, C. S., Simonsen, A. H., Siersma, V., Beyer, N., Frederiksen, K. S., Gottrup, H., et al. (2019). Patients
552 with Alzheimer's disease who carry the APOE E4 allele benefit more from physical exercise. *Alzheimer's*
553 *& Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 5, 99–106. doi:10.1016/j.trci.2019.02.007
- 554 Jernerén, F., Cederholm, T., Refsum, H., Smith, A. D., Turner, C., Palmblad, J., et al. (2019). Homocysteine
555 Status Modifies the Treatment Effect of Omega-3 Fatty Acids on Cognition in a Randomized Clinical
556 Trial in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: The OmegAD Study. *J Alzheimers Dis* 69, 189–197.
557 doi:10.3233/JAD-181148

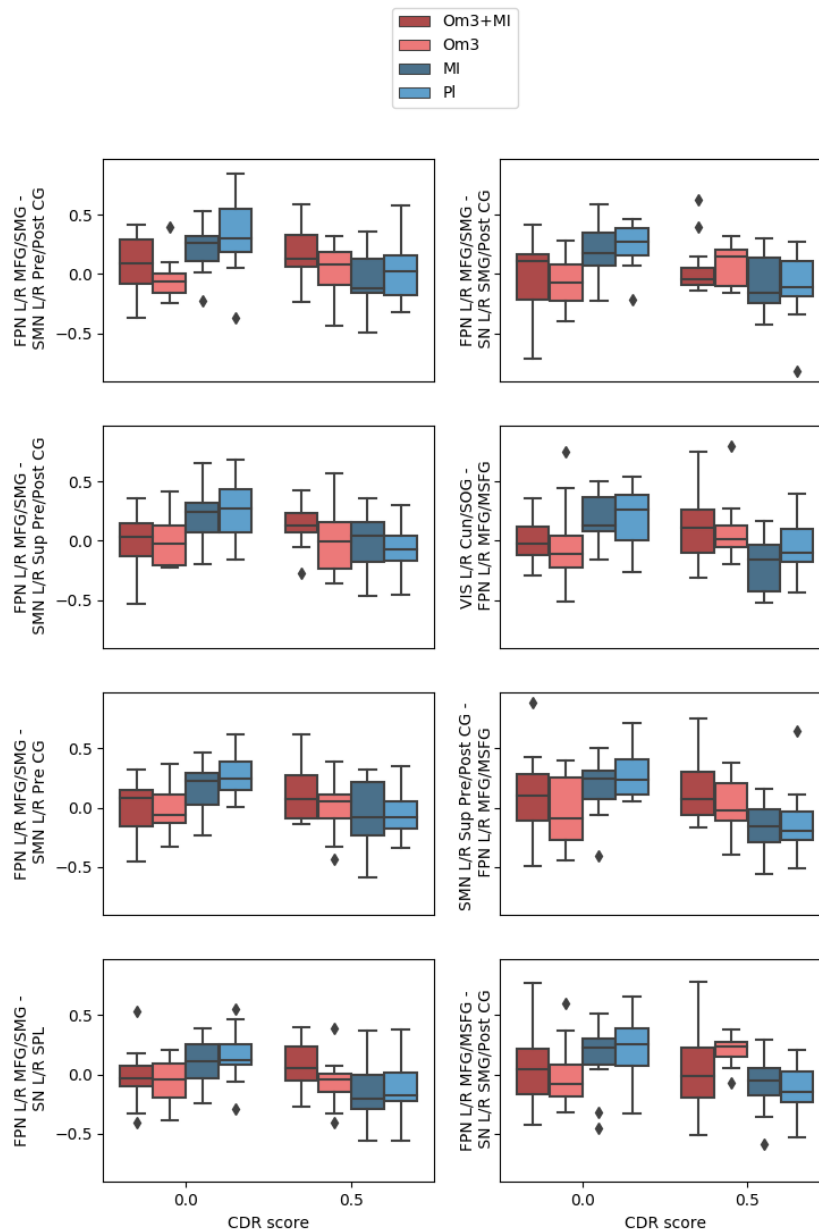
- 558 Jockwitz, C. and Caspers, S. (2021). Resting-state networks in the course of aging—differential insights
559 from studies across the lifespan vs. amongst the old. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 473, 793–803.
560 doi:10.1007/s00424-021-02520-7
- 561 Joffre, C., Dinel, A.-L., Chataigner, M., Pallet, V., and Layé, S. (2020). N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and
562 Their Derivates Reduce Neuroinflammation during Aging. *Nutrients* 12, 647. doi:10.3390/nu12030647
- 563 Kivipelto, M., Mangialasche, F., and Ngandu, T. (2018). Lifestyle interventions to prevent cognitive
564 impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 14, 653–666. doi:10.1038/
565 s41582-018-0070-3
- 566 Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., and Tuomilehto, J. (2006). Risk
567 score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: A longitudinal,
568 population-based study. *The Lancet Neurology* 5, 735–741. doi:10.1016/S1474-4422(06)70537-3
- 569 Lin, C., Ly, M., Karim, H. T., Wei, W., Snitz, B. E., Klunk, W. E., et al. (2020). The effect of amyloid
570 deposition on longitudinal resting-state functional connectivity in cognitively normal older adults. *Alz
571 Res Therapy* 12, 7. doi:10.1186/s13195-019-0573-1
- 572 Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., Mérillat, S., and Jäncke, L. (2020). Functional dedifferentiation
573 of associative resting state networks in older adults – A longitudinal study. *NeuroImage* 214, 116680.
574 doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116680
- 575 Marti del Moral, A. and Fortique, F. (2019). Omega-3 fatty acids and cognitive decline: A systematic
576 review. *Nutr Hosp* doi:10.20960/nh.02496
- 577 Mora, I., Arola, L., Caimari, A., Escoté, X., and Puiggròs, F. (2022). Structured Long-Chain Omega-3 Fatty
578 Acids for Improvement of Cognitive Function during Aging. *IJMS* 23, 3472. doi:10.3390/ijms23073472
- 579 Park, S.-J., Lee, D.-K., Kim, B., Na, K.-S., Lee, C.-H., Son, Y.-D., et al. (2020). The Association
580 between Omega-3 Fatty Acid Intake and Human Brain Connectivity in Middle-Aged Depressed Women.
581 *Nutrients* 12, 2191. doi:10.3390/nu12082191
- 582 Pottala, J. V., Yaffe, K., Robinson, J. G., Espeland, M. A., Wallace, R., and Harris, W. S. (2014). Higher
583 RBC EPA + DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: WHIMS-MRI Study.
584 *Neurology* 82, 435–442. doi:10.1212/WNL.0000000000000080
- 585 Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., and Petersen, S. E. (2012). Spurious but
586 systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*
587 59, 2142–2154. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.018
- 588 Prinelli, F., Fratiglioni, L., Kalpouzos, G., Musicco, M., Adorni, F., Johansson, I., et al. (2019). Specific
589 nutrient patterns are associated with higher structural brain integrity in dementia-free older adults.
590 *NeuroImage* 199, 281–288. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.05.066
- 591 Raji, C. A., Erickson, K. I., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Gach, H. M., Thompson, P. M., et al. (2014).
592 Regular Fish Consumption and Age-Related Brain Gray Matter Loss. *American Journal of Preventive
593 Medicine* 47, 444–451. doi:10.1016/j.amepre.2014.05.037
- 594 Rakesh, G., Szabo, S. T., Alexopoulos, G. S., and Zannas, A. S. (2017). Strategies for dementia
595 prevention: Latest evidence and implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 8, 121–136.
596 doi:10.1177/2040622317712442
- 597 Rodrigues, B., Asamane, E. A., Magalhães, R., Sousa, N., Thompson, J. L., and Santos, N. C. (2020). The
598 association of dietary patterns with cognition through the lens of neuroimaging—a Systematic review.
599 *Ageing Res Rev* 63, 101145. doi:10.1016/j.arr.2020.101145
- 600 Samaille, T., Fillon, L., Cuingnet, R., Jouvent, E., Chabriat, H., Dormont, D., et al. (2012). Contrast-Based
601 Fully Automatic Segmentation of White Matter Hyperintensities: Method and Validation. *PLoS ONE* 7,
602 e48953. doi:10.1371/journal.pone.0048953

- 603 Samieri, C., Maillard, P., Crivello, F., Proust-Lima, C., Peuchant, E., Helmer, C., et al. (2012). Plasma
604 long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 79, 642–650.
605 doi:10.1212/WNL.0b013e318264e394
- 606 Sánchez-Juan, P. and Seshadri, S. (2017). Dynamic measurements of β -amyloid accumulation: The early
607 effect of *APOE*. *Neurology* 89, 986–987. doi:10.1212/WNL.0000000000004344
- 608 Sivera, R., Capet, N., Manera, V., Fabre, R., Lorenzi, M., Delingette, H., et al. (2020). Voxel-based
609 assessments of treatment effects on longitudinal brain changes in the Multidomain Alzheimer Preventive
610 Trial cohort. *Neurobiology of Aging* 94, 50–59. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.020
- 611 Sperling, R. A., Donohue, M. C., Raman, R., Sun, C.-K., Yaari, R., Holdridge, K., et al. (2020). Association
612 of Factors With Elevated Amyloid Burden in Clinically Normal Older Individuals. *JAMA Neurol* 77,
613 735. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0387
- 614 Stephen, R., Liu, Y., Ngandu, T., Antikainen, R., Hulkkonen, J., Koikkalainen, J., et al. (2019). Brain
615 volumes and cortical thickness on MRI in the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive
616 Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimers Res Ther* 11, 53. doi:10.1186/s13195-019-0506-z
- 617 Talukdar, T., Zamroziewicz, M. K., Zwilling, C. E., and Barbey, A. K. (2019). Nutrient biomarkers shape
618 individual differences in functional brain connectivity: Evidence from omega-3 PUFAs. *Hum Brain*
619 *Mapp* 40, 1887–1897. doi:10.1002/hbm.24498
- 620 Tan, Z. S., Harris, W. S., Beiser, A. S., Au, R., Himali, J. J., Debette, S., et al. (2012). Red blood cell
621 omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 78, 658–664. doi:10.1212/
622 WNL.0b013e318249f6a9
- 623 [Dataset] Urchs, S., Dansereau, C., Benhajali, Y., and Bellec, P. (2015). Group multiscale functional
624 template generated with BASC on the Cambridge sample. doi:10.6084/M9.FIGSHARE.1285615.V1
- 625 van Balkom, T. D., van den Heuvel, O. A., Berendse, H. W., van der Werf, Y. D., and Vriend, C.
626 (2020). The Effects of Cognitive Training on Brain Network Activity and Connectivity in Aging and
627 Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Neuropsychol Rev* 30, 267–286. doi:10.1007/
628 s11065-020-09440-w
- 629 van Dalen, J. W., Moll van Charante, E. P., Caan, M. W., Scheltens, P., Majoie, C. B., Nederveen, A. J.,
630 et al. (2017). Effect of Long-Term Vascular Care on Progression of Cerebrovascular Lesions: Magnetic
631 Resonance Imaging Substudy of the PreDIVA Trial (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care).
632 *Stroke* 48, 1842–1848. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017207
- 633 Vellas, B., Carrie, I., Gillette-Guyonnet, S., Touchon, J., Dantoine, T., Dartigues, J. F., et al. (2014). MAPT
634 STUDY: A MULTIDOMAIN APPROACH FOR PREVENTING ALZHEIMER'S DISEASE: DESIGN
635 AND BASELINE DATA. *J Prev Alzheimers Dis* 1, 13–22
- 636 Virtanen, J. K., Siscovick, D. S., Lemaitre, R. N., Longstreth, W. T., Spiegelman, D., Rimm, E. B., et al.
637 (2013). Circulating Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Subclinical Brain Abnormalities on MRI
638 in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JAHA* 2. doi:10.1161/JAHA.113.000305
- 639 Viviano, R. P. and Damoiseaux, J. S. (2020). Functional neuroimaging in subjective cognitive decline:
640 Current status and a research path forward. *Alz Res Therapy* 12, 23. doi:10.1186/s13195-020-00591-9
- 641 Walhovd, K. B. (2014). Blood markers of fatty acids and vitamin D, cardiovascular measures, body mass
642 index, and physical activity relate to longitudinal cortical thinning in normal aging. *Neurobiology of*
643 *Aging*, 10
- 644 Whitfield-Gabrieli, S. and Nieto-Castanon, A. (2012). *Conn*: A Functional Connectivity Toolbox for
645 Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity* 2, 125–141. doi:10.1089/brain.2012.
646 0073

- 647 Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., and Nichols, T. E. (2014). Permutation
648 inference for the general linear model. *NeuroImage* 92, 381–397. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.01.060
- 649 Witte, A. V., Kerti, L., Hermannstädter, H. M., Fiebach, J. B., Schreiber, S. J., Schuchardt, J. P., et al.
650 (2014). Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults.
651 *Cerebral Cortex* 24, 3059–3068. doi:10.1093/cercor/bht163
- 652 Yao, S., Liu, Y., Zheng, X., Zhang, Y., Cui, S., Tang, C., et al. (2020). Do nonpharmacological
653 interventions prevent cognitive decline? a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 10,
654 19. doi:10.1038/s41398-020-0690-4
- 655 Yurko-Mauro, K., Alexander, D. D., and Van Elswyk, M. E. (2015). Docosahexaenoic Acid and Adult
656 Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10, e0120391. doi:10.1371/journal.pone.
657 0120391
- 658 Zhang, Y., Chen, J., Qiu, J., Li, Y., Wang, J., and Jiao, J. (2015). Intakes of fish and polyunsaturated
659 fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: A dose-response meta-analysis of 21 cohort
660 studies1–3. *The American Journal of Clinical Nutrition* 103, 330–340. doi:10.3945/ajcn.115.124081
- 661 Zwilling, C. E., Talukdar, T., Zamroziewicz, M. K., and Barbey, A. K. (2019). Nutrient biomarker patterns,
662 cognitive function, and fMRI measures of network efficiency in the aging brain. *NeuroImage* 188,
663 239–251. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.007

1 FIGURES

Figure S1: Mean raw evolution of connectivity over 36 months for connections differing on participants CDR status and intervention groups (Table 2).



Abbreviations : Om3+MI=Omega-3 and Multidomain intervention; Om3=Omega-3 intervention; MI=Multidomain intervention; PI=Placebo; FPN=Frontoparietal network; SMN=Sensorimotor network; SN=Salience network; VIS=Visual network; L/R Cun/SOG=Left/Right Cuneus/Superior Occipital Gyrus; L/R MFG/MSFG= Left/Right Middle Frontal Gyrus/Superior Frontal Gyrus Medial segment; L/R SMG/Post CG= Left/Right Supramarginal Gyrus/Post Central Gyrus; L/R MFG/SMG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/ Supramarginal Gyrus; L/R Pre CG=Left/Right Pre Central Gyrus; L/R Sup Pre/Post CG=Left/Right Superior Pre/Post Central Gyrus; L/R Pre/Post CG=Left/Right Pre/Post Central Gyrus; L/R SPL=Left/Right Superior Parietal Lobule

2 TABLES

Table S1. Characteristics of the subgroups of interest from the MAPT trial which were not examined in our analyses due to limited group sizes.

	MRI subsample (N=100)	Omega 3+MI (N=27)	Omega (N=24)	MI (N=24)	Placebo (N=25)	p*
APOE ϵ 4 allele						0.409
Carriers	23 (25%)	7 (28%)	4 (18%)	8 (36%)	4 (17%)	
Non carriers	69 (75%)	18 (72%)	18 (82%)	14 (64%)	19 (83%)	
MMSE score = 30 at baseline	13 (13%)	3 (11%)	3 (12%)	3 (12%)	4 (16%)	0.961
Low dementia risk (CAIDE score <6)	16 (16%)	4 (15%)	7 (29%)	0 (0%)	5 (20%)	0.046
DHA and EPA in red blood cells						0.318
Low DHA and EPA in red blood cells	15 (16%)	4 (17%)	5 (21%)	5 (22%)	1 (4%)	
Normal DHA and EPA in red blood cells	80 (84%)	20 (83%)	19 (79%)	18 (78%)	23 (96%)	
SUV						0.353
SUV positive	14 (47%)	1 (17%)	4 (44%)	3 (60%)	6 (60%)	
SUV negative	16 (53%)	5 (83%)	5 (56%)	2 (40%)	4 (40%)	

*Comparison between intervention groups. Kruskal-Wallis and Anova or Chi-2 tests were used for quantitative and qualitative variables respectively.

Percentages were calculated with the number of participants for whom data was available for each variable. Percentages were rounded to the nearest value. This rounding can result in a loss of accuracy and the sum of the percentages may be close but not equal to 100%.

Abbreviations : APOE=apolipoprotein; MMSE=Mini Mental State Examination; CAIDE=Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia; DHA=docosahexaenoic acid; EPA=eicosapentaenoic acid; SUV=standardized uptake value.

Table S2. Characteristics and comparisons of included and excluded subjects.

	Included subjects (N=100)	Excluded subjects (N=88)	p*
Age, years (mean, (sd) / range)	74.26 (3.74 [70.00 ; 84.00])	74.49 (3.78 [70.00 ; 84.00])	0.329
Sex (F)	63 (63%)	51 (58%)	0.578
Education Level (\geq University level)	49 (49%)	34 (40%)	0.251
Composite score (mean, (sd) / range)			
At baseline	0.16 (0.51 [-1.60 ; 1.27])	0.05 (0.59 [-1.59 ; 1.48])	0.158
Difference from baseline to 36 month	0.14 (0.49 [-1.61 ; 1.11])	-0.01 (0.48 [-1.83 ; 1.04])	0.011
MMSE score (mean, (sd) / range)			
At baseline	28.01 (1.38 [24.00 - 30.00])	28.25 (1.57 [24.00 - 30.00])	0.060
Difference from baseline to 36 month	0.44 (1.73 [-5.00 ; 6.00])	0.08 (1.68 [-5.00 ; 5.00])	0.057
CDR status at baseline			0.839
CDR0	52 (52%)	48.0 (55%)	
CDR0.5	48 (48%)	40 (45%)	
CDR status evolution from baseline to 36 months			0.595
CDR0 to CDR0	36 (36%)	28 (32%)	
CDR0.5 to CDR0.5	25 (25%)	22 (25%)	
CDR0 to CDR0.5	16 (16%)	20 (23%)	
CDR0.5 to CDR0	23 (23%)	17 (19%)	
CDR0.5 to CDR1	0 (0%)	1 (0%)	

*Comparison between included and excluded subjects groups. Mann-Whitney and two-sample t test or Chi-2 tests were used for quantitative and qualitative variables respectively. Percentages were calculated with the number of participants for whom data was available for each variable. Percentages were rounded to the nearest value. This rounding can result in a loss of accuracy and the sum of the percentages may be close but not equal to 100%.

Abbreviations : MMSE=Mini Mental State Examination; CDR=clinical dementia rating.

Table S3. Significant connections over time for interaction between intervention group and baseline CDR in the unadjusted model.

Cluster statistics*	Individual connection statistics	Subnetwork (Main network) 1	Subnetwork (Main network) 2	Mean connectivity per intervention group within CDR0 subgroup	Mean connectivity per intervention group within CDR0.5 subgroup
p-unc<0.001 p-FWE=0.007	F=6.57p<0.001	L/R Cun/SOG (VIS)	L/R MFG/MSFG (FPN)	Om3+MI=-0.01 Om3=-0.04 MI=0.19 PI=0.20	Om3+MI=0.13 Om3=0.11 MI=-0.21 PI=-0.06
-	F=5.94 p=0.001	L/R SMG/Post CG (SN)	L/R MFG/SMG (FPN)	Om3+MI=-0.03 Om3=-0.07 MI=0.21 PI=0.24	Om3+MI=0.05 Om3=0.09 MI=-0.07 PI=-0.09
-	F=5.01 p=0.003	L/R Pre CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)	Om3+MI=-0.01 Om3=-0.01 MI=0.16 PI=0.27	Om3+MI=0.13 Om3=-0.01 MI=-0.05 PI=-0.05
-	F=5.29 p=0.002	L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	L/R MFG/MSFG (FPN)	Om3+MI=0.07 Om3=-0.02 MI=0.18 PI=0.30	Om3+MI=0.17 Om3=0.02 MI=-0.15 PI=-0.13
-	F=5.10 p=0.003	L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)	Om3+MI=-0.00 Om3=-0.01 MI=0.20 PI=0.25	Om3+MI=0.13 Om3=0.01 MI=-0.03 PI=-0.07
-	F=4.56 p=0.005	L/R Pre/Post CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)	Om3+MI=0.08 Om3=-0.05 MI=0.21 PI=0.33	Om3+MI=0.16 Om3=0.03 MI=-0.05 PI=0.02
-	F=4.65 p=0.005	L/R SPL (SN)	L/R MFG/SMG (FPN)	Om3+MI=-0.02 Om3=-0.06 MI=0.11 PI=0.16	Om3+MI=0.09 Om3=-0.06 MI=-0.16 PI=-0.12
-	F=4.60 p=0.005	L/R SMG/Post CG (SN)	L/R MFG/MSFG (FPN)	Om3+MI=0.06 Om3=-0.02 MI=0.14 PI=0.21	Om3+MI=0.03 Om3=0.20 MI=-0.07 PI=-0.13
p-unc=0.007 p-FWE=0.049	F=7.27 p<0.001	L/R SPL/MOG (FPN)	L/R SFG (SN)	Om3+MI=-0.13 Om3=-0.03 MI=-0.17 PI=0.28	Om3+MI=0.05 Om3=-0.08 MI=0.06 PI=-0.03
-	F=6.15 p<0.001	L/R MTG/ITG (FPN)	L/R MCgG (SN)	Om3+MI=-0.11 Om3=-0.09 MI=0.04 PI=0.19	Om3+MI=0.03 Om3=-0.01 MI=-0.04 PI=-0.20
-	F=4.99 p=0.003	L/R SPL/MOG (FPN)	L/R AIns (SN)	Om3+MI=0.05 Om3=-0.02 MI=0.05 PI=0.24	Om3+MI=0.16 Om3=0.12 MI=-0.14 PI=-0.12
-	F=4.74 p=0.004	L/R SPL/MOG (FPN)	L/R MCgG (SN)	Om3+MI=-0.05 Om3=-0.03 MI=-0.14 PI=0.22	Om3+MI=0.06 Om3=0.04 MI=0.07 PI=-0.04

*Results presented are significant after SPC FWE-cluster correction. Connections in bold remain significant after adjustment for age, sex and level of education. Abbreviations : Om3+MI=Omega-3 and Multidomain intervention; Om3=Omega-3 intervention; MI=Multidomain intervention; PI=Placebo; VIS=Visual network; FPN=Frontoparietal network; SN=Saliency network; SMN=Sensorimotor network; L/R Cun/SOG=Left/Right Cuneus/Superior Occipital Gyrus; L/R MFG/MSFG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Superior Frontal Gyrus Medial segment; L/R SMG/Post CG=Left/Right Supramarginal Gyrus/Post Central Gyrus; L/R MFG/SMG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Supramarginal Gyrus; L/R Pre CG=Left/Right Pre Central Gyrus; L/R Sup Pre/Post CG=Left/Right Superior Pre/Post Central Gyrus; L/R Pre/Post CG=Left/Right Pre/Post Central Gyrus; L/R SPL=Left/Right Superior Parietal Lobule; L/R SPL/MOG=Left/Right Superior Parietal Lobule/Middle Occipital Gyrus; L/R SFG=Left/Right Frontal Gyrus; L/R MTG/ITG=Left/Right Middle Temporal Gyrus/Inferior Temporal Gyrus; L/R MCgG=Left/Right Middle Cingulate Gyrus; L/R AIns=Left/Right Anterior Insula; SPC : Spatial Pairwise Clustering; FWE : Family-Wise Error.

Table S4. Atlas subnetworks' abbreviations and supplementary information.

Subnetwork	Abbreviation subnetwork	Network*	Atlas index**	MNI coordinates***
Left/Right Middle Frontal Gyrus/Supramarginal Gyrus	L/R MFG SMG	FPN (FPN=98%, SN=2%)	35	x=-45 y=19 z=22 x=44 y=25 z=20 x=-36 y=-58 z=52 x=44 y=-46 z=52
Left/Right Pre/Post Central Gyrus	L/R Pre/Post CG	SMN (100%)	3	x=-57 y=-6 z=29 x=56 y=-4 z=28
Left/Right Superior Pre/Post Central Gyrus	L/R Sup Pre/Post CG	SMN (100%)	9	x=-42 y=-22 z=55 x=42 y=-16 z=55
Left/Right Supramarginal Gyrus/Post Central Gyrus	L/R SMG/Post CG	SN (SN=72%, SMN=28%)	33	x=-50 y=-32 z=43 x=48 y=-29 z=42
Left/Right Pre Central Gyrus	L/R Pre CG	SMN (100%)	15	x=-16 y=-25 z=65 x=16 y=-25 z=65
Left/Right Cuneus/Superior Occipital Gyrus	L/R Cun/SOG	VIS (100%)	11	x=-15 y=-88 z=35 x=15 y=-88 z=35
Left/Right Middle Frontal Gyrus/Superior Frontal Gyrus Medial segment	L/R MFG/MSFG	FPN (FPN=68%,SN=24%, DMN=8%)	29	x=-31 y=44 z=23 x=27 y=47 z=23 x=-6 y=27 z=37 x=6 y=27 z=37
Left/Right Superior Parietal Lobule	L/R SPL	SN (SN=53%, SMN=47%)	27	x=-21 y=-49 z=67 x=21 y=-49 z=67
Left/Right Inferior Occipital Gyrus/Middle Occipital Gyrus	L/R IOG/MOG	VIS (100%)	24	x=-38 y=-81 z=3 x=36 y=-71 z=0
Left/Right Lingual Gyrus	L/R LiG	VIS (100%)	26	x=-12 y=-59 z=4 x=12 y=-59 z=4
Left/Right Anterior Insula	L/R AIns	SN (100%)	28	x=-42 y=14 z=1 x=43 y=16 z=3
Left/Right Putamen	L/R Put	SN (100%)	2	x=-24 y=2 z=1 x=24 y=2 z=1
Left/Right Middle Cingulate Gyrus	L/R MCgG	SN (SN=85%, SMN=15%)	14	x=-11 y=-24 z=41 x=11 y=-24 z=41
Left/Right Superior Parietal Lobule/Middle Occipital Gyrus	L/R SPL/MOG	FPN (100%)	22	x=33 y=-67 z=40 x=-27 y=-73 z=34
Left/Right Frontal Gyrus	L/R SFG	SN (SN=98%, SMN=2%)	21	x=-28 y=0 z=57
Left/Right Middle Temporal Gyrus/Inferior Temporal Gyrus	L/R MTG/ITG	FPN (100%)	16	x=-51 y=-52 z=-8 x=51 y=-52 z=-8
Right Middle Frontal Gyrus/Angular Gyrus	R MFG/AG	FPN (FPN=93%, DMN=7%)	23	x=51 y=-52 z=40 x=33 y=26 z=43
Left/Right Superior Frontal Gyrus / Left Angular Gyrus	L/R SFG L AG	DMN (DMN=74%, FPN=26%)	36	x=-19 y=41 z=45 x=19 y=41 z=45 x=-50 y=-58 z=38
Left/Right Middle Frontal Gyrus/triangular part of the inferior frontal gyrus	L/R MFG/TrIFG	FPN (FPN=70%, DMN=30%)	34	x=-45 y=44 z=-2 x=36 y=44 z=-8

Subnetwork network's affiliation was determined by selecting the R7 atlas network which overlapped the most with the subnetwork. Percentages of overlap between an R36 subnetwork and R7 networks are reported.

** Index corresponds to subnetwork index in the atlas.

*** Coordinates in mm of the different regions in the Montreal Neurological Institute coordinate system.

Table S5. Significant connections after SPC FWE-cluster correction for interaction over time between omega-3 intake ((Om3 & Om3 + MI) vs (MI & Placebo)) and baseline CDR status, and subsequent post hoc analysis within subgroups of participants CDR0 and CDR0.5. All significant connections are part of the same cluster.

	SPC individual connections statistics for interaction omega-3 intake x CDR status x time (t ; pvalue *)	CDR0 at baseline (t ; pvalue *) Omega-3 intake (N=31) ≠ No Omega-3 intake (N=21)		CDR0.5 at baseline (t ; pvalue *) Omega-3 intake (N=20) ≠ No Omega-3 intake (N=28)	
		Omega 3 > no Omega3	Mean connectivity	Omega 3 > no Omega3	Mean connectivity
Connections from subnetwork L/R MFG/SMG (FPN) to subnetworks					
L/R SMG/Post CG (SN)	T=-4.19 p < 0.001	T=-3.95 p < 0.001	Om3=-0.05 No Om3=0.22	T=1.85 p=0.071	Om3=0.06 No Om3=-0.08
L/R SPL (SN)	T=-3.86 p < 0.001	T=-2.85 p=0.007	Om3=-0.04 No Om3=0.13	T=2.65 p=0.011	Om3=0.03 No Om3=-0.14
L/R Pre CG (SMN)	T=-3.85 p < 0.001	T=-3.88 p < 0.001	Om3=-0.01 No Om3=0.21	T=1.90 p=0.064	Om3=0.07 No Om3=-0.05
L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	T=-3.86 p < 0.001	T=-3.71 p < 0.001	Om3=-0.01 No Om3=0.23	T=1.56 p=0.127	Om3=0.08 No Om3=-0.05
L/R Pre/Post CG (SMN)	T=-3.86 p < 0.001	T=-3.62 p < 0.001	Om3=-0.02 No Om3=0.27	T=2.03 p=0.049	Om3=0.10 No Om3=-0.01
Connections from subnetwork L/R MFG/MSFG (FPN) to subnetworks					
L/R Cun/SOG (VIS)	T=-4.29 p < 0.001	T=-2.98 p=0.005	Om3=-0.02 No Om3=0.20	T=2.97 p=0.005	Om3=0.13 No Om3=-0.13
L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	T=-4.00 p < 0.001	T=-2.68 p=0.010	Om3=0.021 No Om3=0.23	T=3.02 p=0.004	Om3=0.11 No Om3=-0.13
L/R SMG/Post CG (SN)	T=-3.23 p=0.002	T=-2.05 p=0.046	Om3=0.02 No Om3=0.17	T=2.42 p=0.020	Om3=0.10 No Om3=-0.10
L/R Pre CG (SMN)	T=-2.75 p=0.007	T=-1.72 p=0.091	Om3=0.07 No Om3=0.23	T=2.19 p=0.034	Om3=0.12 No Om3=-0.06
L/R Pre/Post CG (SMN)	T=-3.13 p=0.002	T=-2.62 p=0.012	Om3=-0.01 No Om3=0.20	T=1.90 p=0.064	Om3=0.07 No Om3=-0.03
Connections from subnetwork R MFG/AG (FPN) to subnetworks					
L/R Cun/SOG (VIS)	T=-3.21 p=0.002	T=-2.09 p=0.042	Om3=-0.01 No Om3=0.21	T=2.77 p=0.008	Om3=0.17 No Om3=-0.02
L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	T=-4.38 p < 0.001	T=-3.75 p < 0.001	Om3=-0.02 No Om3=0.27	T=2.26 p=0.029	Om3=0.14 No Om3=-0.03
L/R Pre/Post CG (SMN)	T=-4.08 p < 0.001	T=-3.83 p < 0.001	Om3=-0.01 No Om3=0.26	T=2.11 p=0.040	Om3=0.11 No Om3=-0.02
L/R SMG/Post CG (SN)	T=-2.75 p=0.007	T=-2.97 p=0.005	Om3=0.00 No Om3=0.24	T=0.79 p=0.434	Om3=0.05 No Om3=-0.02
L/R Pre CG (SMN)	T=-2.93 p=0.004	T=-3.46 p=0.001	Om3=-0.02 No Om3=0.28	T=0.65 p=0.517	Om3=0.06 No Om3=0.03
L/R SPL (SN)	T=-3.28 p=0.001	T=-2.67 p=0.010	Om3=-0.03 No Om3=0.19	T=2.09 p=0.043	Om3=0.03 No Om3=-0.09
Connections from subnetwork L/R SFG L AG (DMN) to subnetworks					
L/R Cun/SOG (VIS)	T=-2.67 p=0.009	T=-1.23 p=0.226	Om3=-0.03 No Om3=0.10	T=2.57 p=0.014	Om3=0.17 No Om3=-0.06
L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	T=-2.90 p=0.005	T=-1.81 p=0.076	Om3=0.02 No Om3=0.14	T=2.16 p=0.036	Om3=0.14 No Om3=-0.05
Connections from subnetwork L/R MFG/TrIFG (FPN) to subnetworks					
L/R Pre/Post CG (SMN)	T=-2.64 p=0.01	T=-1.37 p=0.178	Om3=0.10 No Om3=0.21	T=2.59 p=0.013	Om3=0.13 No Om3=-0.03

Significant results are outlined in bold.

*The model was adjusted for age, sex and level of education.

Abbreviations : VIS=Visual network; FPN=Frontoparietal network; SN=Saliency network; SMN=Sensorimotor network; DMN=Default Mode Network; L/R MFG/SMG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Supramarginal Gyrus; L/R SMG/Post CG=Left/Right Supramarginal Gyrus/Post Central Gyrus; L/R SP=Left/Right Superior Parietal Lobule; L/R Pre CG=Left/Right Pre Central Gyrus; L/R Sup Pre/Post CG=Left/Right Superior Pre/Post Central Gyrus; L/R Pre/Post CG=Left/Right Pre/Post Central Gyrus; L/R MFG/MSFG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Superior Frontal Gyrus Medial segment; L/R Cun/SOG=Left/Right Cuneus/Superior Occipital Gyrus; R MFG/AG=Right Middle Frontal Gyrus/Angular Gyrus; L/R SFG L AG=Left/Right Superior Frontal Gyrus Left Angular Gyrus; L/R MFG/TrIFG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/triangular part of the inferior frontal gyrus.

Table S6. Connection tending to be significant after SPC FWE-cluster correction for stable CDR0 participants when contrasting omega-3 intake (Om3 & Om3 + MI, N=20) > no-omega-3 (MI & Placebo, N=16) intake.

Cluster statistics	Individual connection statistics	Subnetwork (Main network) 1	Subnetwork (Main network) 2
p-unc=0.009 p-FWE=0.067	T=-3.93 p < 0.001	L/R SMG/Post CG (SN)	L/R MFG/SMG (FPN)
	T=-3.57 p=0.001	L/R Pre CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)
	T=-3.16 p=0.003	L/R Pre/Post CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)
	T=-2.96 p=0.006	L/R Sup Pre/Post CG (SMN)	L/R MFG/SMG (FPN)

Abbreviations : FPN=Frontoparietal network; SN=Saliency network; SMN=Sensorimotor network; L/R SMG/Post CG=Left/Right Supramarginal Gyrus/Post Central Gyrus; L/R MFG/SMG=Left/Right Middle Frontal Gyrus/Supramarginal Gyrus; L/R Pre CG =Left/Right Pre Central Gyrus; L/R Sup Pre/Post CG=Left/Right Superior Pre/Post Central Gyrus; L/R Pre/Post CG= Left/Right Pre/Post Central Gyrus; SPC=Spatial Pairwise Clustering; FWE=Family-Wise Error.

Table S7. Connection tending to be significant after SPC FWE-cluster correction for stable CDR0.5 participants when contrasting omega-3 intake (Om3 & Om3 + MI, N=10) > no-omega-3 (MI & Placebo, N=15) intake.

Cluster statistics	Individual connection statistics	Subnetwork (Main network) 1	Subnetwork (Main network) 2
p-unc=0.011 p-FWE=0.078	T=3.87p<0.001	L/R LiG (VIS)	L/R AIns (SN)
	T=3.39p=0.003	L/R IOG/MOG (VIS)	L/R AIns (SN)
	T=3.30p=0.004	L/R LiG (VIS)	L/R Put (SN)
	T=3.20p=0.005	L/R IOG/MOG (VIS)	L/R Put (SN)

Abbreviations : VIS=Visual network; SN=Saliency network;L/R LiG=Left/Right Lingual Gyrus; L/R AIns=Left/Right Anterior Insula; L/R IOG/MOG=Left/Right Inferior Occipital Gyrus/Middle Occipital Gyrus; L/R Put=Left/Right Putamen; SPC=Spatial Pairwise Clustering; FWE=Family-Wise Error.

3.2 Annexes

3.2.1 Étude MAPT

Parmi les différentes études menées à ce jour sur des interventions multidomaines, l'étude MAPT (pour "The Multidomain Alzheimer Preventive Trial") évalue l'effet d'une intervention multidomaine combinée ou non à la prise d'oméga-3 sur le déclin cognitif de personnes âgées à risque de développer la MA. Elle inclut également différentes données d'imagerie.

Description de l'étude

Les personnes recrutées dans l'étude MAPT sont des personnes âgées de plus de 70 ans, présentant soit 1) une plainte spontanée de la mémoire, ou 2) une limitation dans une activité instrumentale de la vie quotidienne (p. ex. capacité à utiliser le téléphone), ou 3) une vitesse de marche lente, inférieure à 0.8 m/s. Les sujets atteints de démence, avec un score MMSE inférieur à 24, étant dépendants pour les activités de base de la vie quotidienne, présentant une maladie pouvant compromettre leur participation dans l'étude ou ayant pris une supplémentation en oméga-3 au cours des 6 derniers mois précédant l'étude sont exclus.

Les participants de l'étude sont répartis en quatre groupes d'intervention : un groupe combinant une intervention multidomaine et la prise d'oméga-3, deux groupes suivant séparément l'une des deux interventions et un groupe consommant un placebo. Les différentes interventions sont décrites dans le Tableau 3.1.

Critères d'évaluation de l'étude

Le principal critère de jugement de l'étude MAPT était initialement une modification de la mémoire sur 36 mois évaluée avec la version française du test de rappel sélectif libre et indicé (FCRST pour "Free and Cued Selective Reminding Test") [Vellas 2014]. Ce critère a par la suite été modifié et l'évaluation des effets des interventions a été réalisé à l'aide d'un score composite combinant 4 tests cognitifs [Andrieu 2017] : le FCRST [Grober 1988], la partie orientation du test MMSE [Folstein 1975], le test de substitution de symboles numériques (DSST pour « Digit Symbol Substitution Test ») de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes [Wechsler], et un test de dénomination de catégories [Cardebat 1990]. Les critères de jugement secondaires de l'étude portaient quant à eux sur l'évaluation des composants individuels du score composite et sur d'autres scores cognitifs tels que le " Trail Making Test" [Reitan 1958], ainsi que sur une évaluation de la fonction physique [Galasko 2006, Guralnik 2000].

Parallèlement à l'évaluation du critère de jugement principal et des critères secondaires sur l'ensemble des participants inclus dans l'étude, une analyse a été menée sur

des sous-groupes d'intérêt [Andrieu 2017]. Deux sous-groupes pré-spécifiés basés sur l'évaluation du score CDR (pour "Clinical Rating Dementia"; CDR=0 vs CDR=0.5) et du score MMSE (pour "Mini-Mental State Examination"; MMSE=30 vs MMSE<30) [Folstein 1975] des sujets à leur entrée dans l'étude ont été évalués. D'autres sous-groupes exploratoires basés sur la concentration érythrocytaire en oméga-3 (normale vs faible concentration, définie comme $\leq 4.83\%$), les critères de Fragilité de Fried (aucun vs au moins un critère) [Fried 2004], le score de risk CAIDE (pour "Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia"; ≥ 6 [ie, à risque] vs < 6) [Kivipelto 2006], le génotype APOE ϵ_4 (présence ou non de l'allèle ϵ_4), la présence de plaque amyloïde (les participants sont jugés positifs si la valeur de fixation normalisée obtenue à partir de l'imagerie TEP 18F-florbetapir est supérieure ou égale à 1.17) [Fleisher 2011] ont également été étudiés.

Tableau 3.1 – Description des interventions de l'étude MAPT.

Intervention	Description	Durée	Fréquence des sessions/ de la consommation
Multidomaine	Entraînement cognitif, conseil et éducation sur l'activité physique et sur la nutrition	36 mois	12 sessions de 2h (60' sur l'entraînement cognitif, 45' sur l'activité physique et 15' de conseil nutritionnel) les deux premiers mois puis des sessions de 1h tous les mois. Sessions de renforcement (120') la première et deuxième année et interviews individuelles tous les 6 mois pour évaluer la motivation des participants et définir un projet personnalisé.
Oméga-3	Consommation de pilules d'acide docosahexaénoïque (400 mg) et d'acide eicosapentaénoïque (112.5 mg)	36 mois	Quotidienne 2 pilules par jour.
Placebo	Consommation de pilules placebo	36 mois	Quotidienne 2 pilules par jour.

Données d'imagerie

Des données d'imagerie cérébrale sont disponibles pour la cohorte MAPT. Ces données incluent des données IRM (séquence 3DT1, FLAIR, IRMf de repos et DTI), ainsi que des scans TEP-amyloïde et TEP-FDG [Vellas 2014].

Effets des interventions sur la fonction cognitive

Aucune différence significative sur le score cognitif composite n'est observée entre les différentes interventions et le groupe placebo [Andrieu 2017]. Concernant les critères de jugement secondaires, on observe uniquement une diminution du déclin sur les dix points concernant l'orientation dans le test MMSE pour le groupe d'intervention combinant l'intervention multidomaine à la prise d'oméga-3 comparé au groupe placebo [Andrieu 2017]. Il est intéressant de noter que des études complémentaires montrent que l'intervention multidomaine diminue le risque de présenter une fragilité [de Souto Barreto 2018], et que des scores de risque de démence permettent de mettre en évidence une différence, bien que celle-ci soit faible, entre l'intervention multidomaine et le placebo [Coley 2020].

Par ailleurs, on observe un effet de l'intervention multidomaine dans plusieurs sous-groupes de participants. L'intervention multidomaine, qu'elle soit associée à la prise ou non d'oméga-3, améliore ainsi la cognition chez les participants à haut risque de démence (CAIDE ≥ 6) [Andrieu 2017, Chhetri 2018], ainsi que chez des participants amyloïde-positifs [Andrieu 2017, Delrieu 2019]. On observe également que la prise d'oméga-3 diminue le déclin des fonctions exécutives chez des personnes avec un faible taux érythrocytaire d'oméga-3 [Hooper 2017].

Effets des interventions évalués à l'aide de l'imagerie cérébrale

Plusieurs observations sur l'effet des interventions de l'étude MAPT ont également été rapportées à l'aide de l'imagerie cérébrale. La charge amyloïde est réduite pour les participants suivant l'intervention multidomaine, seule ou combinée à la prise d'oméga-3 [Hooper 2020]. L'intervention multidomaine est par ailleurs associée à des modifications structurelles dans les aires périventriculaires et temporales [Sivera 2020]. On observe également dans des analyses exploratoires une augmentation du métabolisme du glucose six mois après l'intervention multidomaine [Delrieu 2020]. Aucun effet n'est cependant observé pour la mesure principale, basée sur le métabolisme du glucose dans plusieurs régions impliquées dans la MA, à six ni à douze mois d'intervention [Delrieu 2020].

3.2.2 Notion de fragilité

La fragilité est définie comme un état clinique dans lequel les personnes âgées montrent des difficultés à faire face à des événements stressants, en raison d'une vulnérabilité accrue provoquée par un déclin de la réserve et de la fonction physiologique [World Health Organization 2017]. La fragilité est communément définie chez des personnes âgées selon deux définitions [Kojima 2019] : les critères de fragilité de Fried [Fried 2004] et l'index de fragilité [Mitnitski 2001].

Les critères de Fried, qui sont employés dans l'étude MAPT pour caractériser la fragilité, sont définis selon cinq points précis (Tableau 3.2).

Tableau 3.2 – Critères de fragilité de Fried. D'après [Fried 2001]

Perte de poids inintentionnellement
Faible force de préhension
Épuisement rapporté par le patient
Vitesse lente de déplacement
Faible niveau d'activité physique

La fragilité est associée à divers effets négatifs sur la santé [Kojima 2019], dont un risque accru de décès prématuré [Kojima 2018], de chutes [Kojima 2015] et de développer une démence [Kojima 2016].

Étude III

4.1 Impact of multidomain preventive strategies on the white matter microstructure of older adults at-risk for Alzheimer's disease.

Dans le chapitre précédent, nous ne mettons pas en évidence d'effets de l'intervention multidomaine de l'étude MAPT, après 36 mois d'intervention, sur la connectivité fonctionnelle de sujets à risque de développer la MA. Cependant on observe, une interaction entre la supplémentation en oméga-3 et le statut cognitif des participants (CDR=0 vs CDR=0.5) sur l'évolution de la connectivité fonctionnelle. La réponse des participants aux interventions apparaît donc dépendante de leur statut cognitif.

Ce chapitre vise à compléter l'évaluation des interventions de l'étude MAPT. Il portera sur l'étude des effets des interventions sur l'intégrité de la substance blanche. De même que pour le chapitre II, l'effet des interventions sera évalué sur l'ensemble des participants pour qui des données d'imagerie, ici des données d'IRM de diffusion, sont disponibles. L'effet des interventions sera évalué dans un second temps dans des sous-groupes à risque de l'étude basés sur le score CDR et sur les critères de fragilité de Fried.

Impact of multidomain preventive strategies on the white matter microstructure of older adults at-risk for Alzheimer's disease.

Lisa Perus^{1,2,3,4,*}, Germain Busto¹, Jean-François Mangin,⁴ Emmanuelle Le Bars,³ and Audrey Gabelle^{1,2}

¹ *Memory Resources and Research Center, Department of Neurology, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France.*

² *Institute for Neurosciences of Montpellier INM, Univ Montpellier, INSERM, Montpellier, France.*

³ *Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine, I2FH, Hospital and University of Montpellier, Montpellier, France.*

⁴ *CATI, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Neurospin, Baobab, Gif-sur-Yvette, France.*

Correspondence*:
Emmanuelle LeBars
e-le_bars@chu-montpellier.fr

2 ABSTRACT

3 Previous studies have suggested that diverse preventive interventions (physical activity,
4 cognitive training,...) can be beneficial to delay cognitive decline and Alzheimer's Disease (AD).
5 However, the optimal conditions for these interventions, and the mechanisms triggered by these
6 interventions remain unknown. The effect of a multidomain intervention combining physical activity,
7 cognitive training, nutritional counseling alone or in combination with omega-3 supplementation
8 on the evolution of white matter (WM) integrity was examined on older adults at-risk for AD after
9 36 months. No difference between pre and post interventions was detected, whether for the whole
10 populations or for subgroups of participants based on CDR status and Fried's frailty criteria.
11 There is thus no evidence of the effect of a 36-months multidomain intervention combining
12 omega-3 supplementation, physical activity, cognitive training and nutritional counseling on the
13 brain WM structure of older adults at-risk for AD.

14 Abbreviations

15 $A\beta$, Amyloid beta; AD, Alzheimer's Disease; APOE, Apolipoprotein E; AxD, Axial Diffusivity; CAIDE, Cardiovascular Risk
16 Factors, Aging and Dementia; CDR, Clinical Dementia Rating; CT, Cognitive Training; DHA, docosahexaenoic acid; DTI,
17 Diffusion Tensor Imaging; EPA, eicosapentaenoic acid; FA, Fractional Anisotropy; FINGER, Finnish Geriatric Intervention
18 Study to Prevent Cognitive; FLAIR, Fluid Attenuated Inversion Recovery; HOA, Healthy Older Adults; IADL, Instrumental
19 Activity of Daily Living; MAPT, Multidomain Alzheimer Preventive trial; MCI, Mild Cognitive Impairment; MD, Mean
20 Diffusivity, MMSE, Mini Mental State Examination; MRI, Magnetic Resonance Imaging, NFTs, Neurofibrillary Tangles; PE,
21 Physical Exercise; PET, Positron Emission Tomography; RD, Radial Diffusivity, SMC, Subjective Memory Complaints; TBSS,
22 Tract-Based Spatial Statistics; TIV, Total Intracranial Volume; WM, White Matter; WMH, White Matter Hyperintensity.

1 INTRODUCTION

23 Alzheimer's Disease (AD) is the most common type of dementia (Scheltens et al., 2021). Typical symptoms
24 of AD are memory and cognitive impairments progressively leading to an increasing dependency (Scheltens
25 et al., 2021). The physiological hallmarks of the disease include the presence of amyloid-beta ($A\beta$)
26 plaques and neurofibrillary tangles (NFTs) (Takahashi et al., 2017). The etiology of AD is complex and
27 pharmacological treatments against the disease remain to this day limited (Yiannopoulou and Papageorgiou,
28 2020).

29

30 Multiple risk factors for AD have been identified. Part of these factors (i.e.: hypertension) are modifiable
31 (Silva et al., 2019). Therefore, alternatives to pharmacological approaches aiming to mitigate these risk
32 factors and to potentially prevent AD by modifying patients' lifestyle have been investigated. Multiple
33 domains of prevention such as physical exercise (PE) (Jia et al., 2019), cognitive training (CT) (Bahar-Fuchs
34 et al., 2013) or nutrition (Chen et al., 2019) have been targeted. Though these preventive interventions have
35 been associated with improved cognition in older adults (Buckinx and Aubertin-Leheudre, 2021; Jia et al.,
36 2019; Kelly et al., 2014), the mechanisms targeted by these interventions and their optimal settings remain
37 largely unknown. In order to understand these mechanisms, techniques that can explore the finer effect of
38 preventive interventions on the brain are needed.

39

40 Brain cerebral imaging, and particularly magnetic resonance imaging (MRI), offers the possibility to
41 investigate the effect of preventive interventions on the brain structure, metabolism or function. Its use for
42 preventive interventions has gained the attention of current research. MRI can highlight cerebral alterations
43 associated with AD (Dona et al., 2016). Among the multiple MRI biomarkers studied, white matter (WM)
44 integrity has been shown to be a marker of brain health. Preserved WM integrity has been associated with
45 better memory performance (Bosch et al., 2012; Goldstein et al., 2009), and WM alterations have been
46 reported for patients with AD (Lo Buono et al., 2020). WM integrity can be evaluated through techniques
47 such as diffusion tensor imaging (DTI). DTI provides information about the motion of water molecules
48 in the brain, and is used to study WM microstructure (Le Bihan, 2003). Common measures derived from
49 DTI are fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD), which respectively represent the degree
50 of diffusion of water molecules in one direction and the mean diffusion of water molecules. FA is linked
51 with fiber tract structural integrity: higher FA values may reflect a higher degree of myelination or axon
52 integrity, while lower values may imply a loss of integrity (Nir et al., 2013). MD increase may mirror WM
53 injury (Nir et al., 2013). These interpretations however depend on the brain region, cellular basis and type
54 of population studied (Soares et al., 2013). Patients with AD present reduced FA and increased MD, which
55 is interpreted as a loss of WM integrity (Mayo et al., 2017; Sexton et al., 2011).

56

57 Interventions and lifestyle factors have been associated with preserved WM integrity. CT has been shown
58 to impact DTI metrics in healthy older adults (HOA) or older adults with subjective memory complaints
59 (SMC) (Cao et al., 2016; de Lange et al., 2017, 2018; Nozawa et al., 2015; Youn et al., 2019). WM integrity
60 has also been associated with increased cardiorespiratory fitness levels (Pani et al., 2022; Perea et al., 2016)
61 and was improved after a six-months PE intervention for patients with mild cognitive impairment (MCI)
62 (Ribeiro et al., 2021). Variations in DTI metrics have also been associated with nutritional patterns or diets
63 (Gu et al., 2016; Pelletier et al., 2015; Witte et al., 2014). Finally a multidomain has been shown to modify
64 FA in older adults at-risk for AD (Stephen et al., 2020).

65

66 We aim in this context to decipher the impact of a multidomain intervention combining physical activity,
67 cognitive training and an omega-3 diet on the WM structure of an older population at-risk to develop AD.
68 We analyzed, to this effect, DTI data from the Multidomain Alzheimer Preventive trial (MAPT) study
69 (Vellas et al., 2014). The principal outcome of the MAPT study was a composite cognitive score for which
70 no effect of the multidomain intervention was detected (Andrieu et al., 2017). Despite this observation,
71 it cannot be excluded that the intervention may subtly impact brain processes. We intend to examine
72 whether DTI, which makes it possible to characterize AD, highlights an effect of the intervention. To this
73 effect, the impact of interventions on DTI metrics was first assessed on all participants from the MAPT
74 trial. In a second time, we evaluated the effect of interventions in subgroups defined by different patient
75 characteristics such as Fried's frailty criteria (Fried et al., 2004) and clinical dementia rating score (CDR;
76 CDR=0 vs CRD=0.5).

2 MATERIALS AND METHODS

77 2.1 General study design

78 All participants were recruited from the ancillary MRI study of the Multidomain Alzheimer Preventive
79 Trial (MAPT) (Vellas et al., 2014). Participants were included in the MAPT trial if they presented either:
80 spontaneous memory complaints, limitation in one instrumental activity of daily living (IADL), slow gait
81 speed (≤ 0.8 m/s), or a combination of these factors. They were excluded if they were diagnosed with a
82 Mini Mental State Examination (MMSE) score (Folstein et al., 1975) lower than 24 or with dementia, if
83 they had any difficulty in basic living activity or if they were already taking polyunsaturated fatty acids
84 supplementation. Participants were randomized into one of the following four intervention groups: a
85 group with omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and multidomain intervention (physical
86 activity, cognitive training, and nutritional counseling), groups with multidomain intervention or omega-3
87 supplementation alone, and a placebo group. Interventions lasted 36 months (M36). Of all participants,
88 380 underwent MRI imaging as well as demographical, clinical and cognitive evaluations at both baseline
89 and M36.

90

91 The effect of interventions was primarily assessed in the parent study on a cognitive composite score. No
92 effect of any intervention was observed on this cognitive composite score (Andrieu et al., 2017). The effect
93 of interventions was furthermore assessed in participants subgroups defined by different risk profiles at
94 baseline (Andrieu et al., 2017).

95

96 The MAPT study protocol was approved by the Advisory Committee for the Protection of Persons
97 participating in Biomedical Research of the Toulouse University Hospital, and was authorized by the
98 French Health Authority. The protocol (NCT00672685) can be found on a public access clinical trial
99 database (www.clinicaltrials.gov). This ancillary study was approved by the scientific committee of the
100 MAPT study group.

101 2.2 MRI acquisition

102 On all participants included in the MAPT-MRI study, 181 had DWI MRI scans available at both baseline
103 and M36. These participants were recruited over the three centers of Montpellier, Toulouse and Bordeaux.
104 Image scanning parameters differed over the three centers. Parameters of DWI scans, respectively for the
105 Montpellier/Bordeaux/Toulouse centers, were as follow: 30/30/15 directions, TR=12000/12300/12000 ms,

106 TE=83/60/54 ms, voxel-size=3x3/2x2/2x2 mm in plane, slice thickness=3/2/2 mm, and b=1000 s/mm² for
107 all centers. Imaging was performed with a 1.5T Siemens scanner in the Montpellier center, and with a 3T
108 Philips scanner in the Toulouse and Bordeaux centers.

109

110 FLAIR sequences parameters were as follow respectively for the Montpellier, Toulouse and Bordeaux
111 : TR=8000/11000/11000 ms, TE=109/140/125 ms, inversion time (TI)=2500/2800/2800 ms, and voxel-
112 size=0.94x0.94 mm in plane and slice thickness=5 mm for all centers.

113 2.3 DWI preprocessing and TBSS

114 Diffusion weighted images were preprocessed through multiple steps. They were first corrected
115 for susceptibility distortions using Brainsuite v17a (Bhushan et al., 2012), then for motion and eddy
116 currents using FSL v5.0.11 (Smith et al., 2004). FA, MD, radial diffusivity (RD), and axial diffusivity
117 (AxD) were computed from the corrected images using FSL. We then applied the ENIGMA-DTI
118 skeletonization protocol (<https://enigma.ini.usc.edu/protocols/dti-protocols/>) to register DTI scalar images
119 (FA/MD/RD/AxD) to a template and to project scalar values onto a WM tract representation. Briefly, FA
120 images were registered to the ENIGMA-DTI FA template, and FA values projected onto the ENIGMA FA
121 skeleton template using FSL tract-based spatial statistics (TBSS) tools (Smith et al., 2006). Other scalar
122 images (MD/RD/AxD) were also registered to a common space by applying the same registration used
123 for FA images, and scalar values were subsequently projected onto the skeleton template. As we aimed to
124 observe the evolution of WM structure integrity, the differences between baseline and follow-up for each
125 scalar value were computed and follow-up - baseline skeletons were generated. Finally, for each scalar
126 value, participants' skeleton volumes were stacked to form a 4D volume.

127

128 Voxel-wise statistical analyses were performed on each scalar 4D volume using FSL randomise tool
129 (Smith et al., 2004). For each statistical analysis, 5000 permutations were performed and correction for
130 family-wise error using Threshold-Free Cluster Enhancement (Smith and Nichols, 2009) was applied. Raw
131 data was examined to ensure that it was not cropped or that no information was missing, and the different
132 registration steps during preprocessing were visually controlled.

133 2.4 Evaluation of white matter hyperintensities load

134 Participants' volumes of white matter hyperintensities (WMH) at baseline were extracted on available
135 FLAIR and 3DT1 data by using the White matter Hyperintensities Automated Segmentation Algorithm
136 (WHASA) (Samaille et al., 2012). All participants WMH volumes were divided by total intracranial volume
137 (TIV).

138 2.5 Statistics

139 Participants baseline characteristics were reported using mean (standard deviation) for quantitative
140 variables and percentages for qualitative variables. Differences between interventions were first examined
141 on the follow-up - baseline scalar skeletons for the whole population using an ANCOVA adjusted for age,
142 sex, level of education (binarized as < University level or ≥ University level). In a second model examined,
143 scanner type (Siemens 1.5T/Philips 3T) was also added as a covariate.

144

145 Additionally, differences in risk-factor based subgroups were examined, and interaction effects between
146 interventions and subgroups were added to the model. Two subgroups previously defined in analyses on

147 the MAPT cohort (Andrieu et al., 2017) were examined : a subgroup based on the CDR status (CDR=0 vs
148 CRD=0.5), and a subgroup based on Fried's frailty criteria (none vs at least one frailty criteria) (Fried et al.,
149 2004).
150

151 Other subgroups have been previously analyzed in the MAPT study (Andrieu et al., 2017). These
152 subgroups were based on the following criteria : red blood cell docosahexaenoic acid (DHA) and
153 eicosapentaenoic acid (EPA) concentrations, dementia risk based on the CAIDE (Cardiovascular Risk
154 Factors, Aging and Dementia) score (Kivipelto et al., 2006), the MMSE score, APOE 4 genotype, and brain
155 $A\beta$ load (for participants who underwent a florbetapir positron emission tomography (PET) scan (Fleisher,
156 2011). Unfortunately, due to limited sample sizes, we could not evaluate the effect of interventions in these
157 subgroups.

3 RESULTS

158 3.1 Baseline characteristics of the participants

159 Of the 181 participants with DWI scans at both baseline and M36, 166 were kept for analysis: 4
160 participants were excluded because of bad raw data quality (cropped images), 7 because images were
161 misregistered during the correction for the susceptibility effect, 1 because the correction for eddy currents
162 failed, 1 because of misregistration to the FA template, and 2 because there was a mismatch with their
163 identifiers (Figure 1).
164

165 Participants characteristics are described in Table 1. All 166 participants (61% female, mean (sd) age
166 74.5 (3.78) years) presented spontaneous memory complaints and almost all participants were unimpaired
167 in their activities of daily living (99%). Furthermore, few participants presented slow gait speed (10%).
168 There were no significant differences on demographic variables between the intervention groups, except
169 for the level of education ($p=0.01$). No significant differences were observed on WMH load at baseline.
170 At baseline, the mean cognitive composite score was 0.10 (0.56) and the mean MMSE score was 28.17
171 (1.46). Participants were evenly divided between the different subgroups of interest: 44% of participants
172 showed at least one frailty criteria and 54% had a baseline CDR score of 0. The distribution of subjects in
173 subgroups of interest from the MAPT trial which were not examined is described in Table 2.

174 3.2 Effect of interventions on white matter integrity

175 No differences between the intervention groups over the evolution of DTI scalars was found, whether
176 with the unadjusted or adjusted models. We also did not detect significant interactions between intervention
177 groups and baseline CDR status (CDR0 vs CDR0.5) or Fried's frailty criteria (none vs at least one frailty
178 criteria).

4 DISCUSSION

179 This study examined the effect of 36 months uni or multidomain intervention strategies, combining physical
180 activity, cognitive training and an omega-3 diet, on the WM integrity of older adults at-risk for AD. No
181 effect of the preventive strategies was detected, neither on the whole sample of participants nor in subgroups
182 of participants defined on CDR status or Fried's frailty criteria.
183

184 Previous research has provided conflicting evidence on the effect of preventive interventions on brain
185 WM integrity. Multiple trials report a change in DTI metrics after preventive interventions. Six months of
186 PE modified WM integrity of participants with MCI due to AD, by increasing FA and AxD and decreasing
187 MD and RD in multiple WM tracts such as the corpus callosum, forceps major, corticospinal tract, inferior
188 fronto-occipital fasciculus, inferior and superior longitudinal fasciculus and cingulum (Ribeiro et al., 2021).
189 Multiple trials also reported an effect of CT on WM integrity. FA was increased or maintained after CT
190 interventions ranging from 8 to 12 weeks for HOA (Chapman et al., 2015; de Lange et al., 2017; Engvig
191 et al., 2012) or MCI participants (Na et al., 2018). Omega-3 nutritional patterns or supplementation and
192 adherence to a mediterranean diet were also related to higher values of FA in HOA (Gu et al., 2016; Pelletier
193 et al., 2015; Witte et al., 2014; Zamroziewicz et al., 2017). Eventually, multidomain intervention combining
194 nutritional counseling, physical activity, cognitive training, and management of metabolic and vascular risk
195 factors over 2 years decreased FA in participants with increased risk for dementia (Stephen et al., 2020).
196 While surprising, increase in FA has been reported in cognitively normal individuals with family history of
197 AD or with more pronounced amyloid deposition, and decrease in FA may reflect a beneficial decrease of
198 astrocytic hypertrophy and axonal swelling (Stephen et al., 2020).
199 Though these trials report an effect of interventions on WM integrity, many trials also failed to detect an
200 effect of intervention (PE, CT or nutrition) on WM integrity for HOA, participants with SMC or MCI
201 (Fissler et al., 2017; Lampit et al., 2015; Sexton et al., 2011; Tarumi et al., 2020).

202

203 Many factors can explain the lack of effect of the MAPT multidomain intervention. First, the sample size
204 may not be important enough for an effect to be detected. Second, we expect that only intervention with a
205 strong effect may bring changes in diffusion processes detectable through DTI. For a number of reasons
206 the multidomain intervention from the MAPT trial may not be strong enough to impact these processes.
207 For instance, it is interesting to note that the multidomain intervention from the FINGER (Finnish Geriatric
208 Intervention Study to Prevent Cognitive) study, which results in a decrease of FA (Stephen et al., 2020), is
209 more intense than the MAPT multidomain intervention. The intensity of MAPT multidomain intervention
210 may not be strong enough to have an effect on the brain: except for the omega-3 supplementation that was
211 delivered daily, multidomain intervention was administered during twelve sessions during the first two
212 months but was then restricted to only one session per month. Furthermore, the FINGER trial includes
213 participants that are considered at an increased risk for AD ($CAIDE \geq 6$) compared to the participants from
214 the MAPT trial. These participants may be better target for multidomain intervention, as they are more
215 likely to develop AD. Differences in design of the interventions and in the selection of the populations
216 studied may explain the discrepancy observed between the MAPT study and other preventive intervention
217 trials.

218

219 There are limits to this study. First, there is a small number of subjects, especially in subgroup analyses,
220 which limits the statistical power. Replicating the observed lack of results needs to be done. Second, we
221 did not take into account WMH load in the analysis. Unequal WMH load between age and sex-matched
222 groups of HOA has been shown to result in differences on FA and MD outcomes (Svärd et al., 2017). In
223 the case of this study, baseline WMH load was not statistically different between interventions groups,
224 which may reduce its impact on DTI data analysis. However the effect of WMH load on DTI metrics
225 should be investigated. Despite these limits, this study offers insight on the effect of an unique intervention
226 combining omega-3 supplementation, cognitive training, nutritional counseling and physical activity,
227 during 36 months, on the white matter microstructure of older adults at-risk for AD.

5 CONCLUSION

228 No change in the WM structure of older adults at-risk for AD was observed after 36-months of interventions
229 combining omega-3 supplementation, cognitive training, nutritional counseling and physical activity. No
230 interaction between interventions and subgroups of interest based on CDR status and Fried's frailty criteria
231 was detected either. This lack of effect could be attributed to the low intensity of the interventions and
232 to the type of brain imaging modality studied: change on WM MRI outcomes may only be detected for
233 interventions with a very strong impact.

234

6 FIGURES

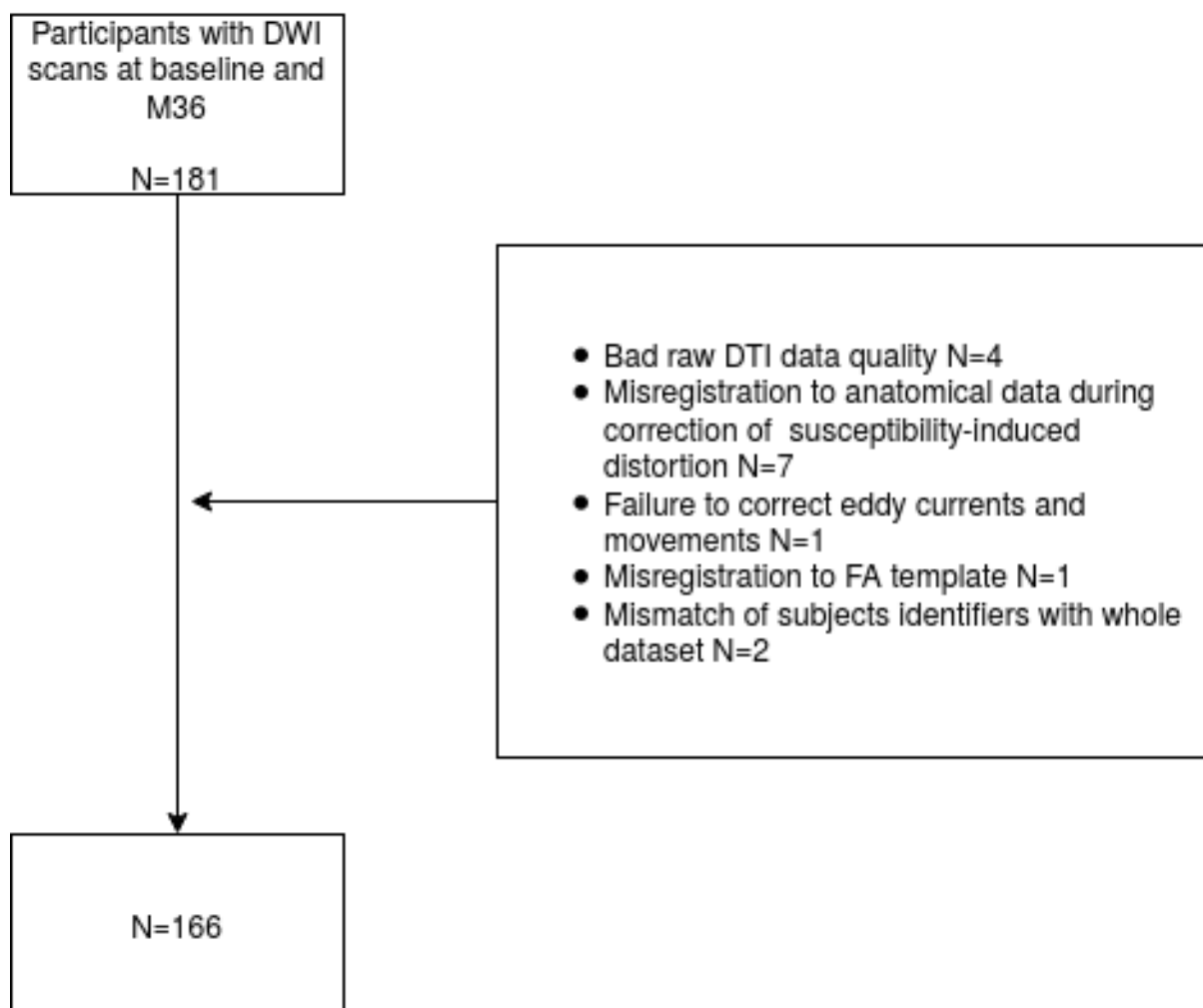


Figure 1. Flowchart of inclusion of participants

7 TABLES

Table 1. Whole MAPT MRI subsample characteristics and comparison between the different intervention groups.

	MRI subsample (N=166)	Omega3+MI (N=37)	Omega3 (N=36)	MI (N=42)	Placebo (N=51)	p*
Age, years (mean, (sd) / range)	74.53 (3.78)	75.35 (3.74)	74.72 (3.75)	74.14 (3.76)	74.12 (3.73)	0.354
Sex (F)	102 (61%)	21 (57%)	25 (69%)	28 (67%)	28 (55%)	0.437
Education level (≥ University level)	95 (58%)	28 (76%)	15 (43%)	28 (67%)	24 (48%)	0.010
Composite score (mean (sd))						
At baseline	0.10 (0.56)	-0.04 (0.57)	0.16 (0.42)	0.10 (0.69)	0.17 (0.51)	0.200
Difference from baseline to 36 month	0.17 (0.73)	0.02 (0.69)	0.22 (0.63)	0.17 (0.86)	0.23 (0.70)	0.358
% WMH volume at baseline /TIV mean (sd))	0.84 (0.83)	1.04 (1.16)	0.91 (0.83)	0.90 (0.72)	0.60 (0.51)	0.106
MMSE score (mean, (sd))						
At baseline	28.17 (1.46)	27.78 (1.49)	28.39 (1.44)	28.43 (1.38)	28.10 (1.43)	0.122
Difference from baseline to 36 month	28.38 (1.52)	28.14 (1.60)	28.30 (1.40)	28.71 (1.61)	28.33 (1.40)	0.175
Inclusion criteria **						
Slow gait speed (≤0.8m/s)	17 (10%)	3 (8%)	4 (11%)	4 (10%)	6 (12%)	0.947
No limitation in IADL	164 (99%)	37 (100%)	36 (100%)	40 (95%)	51 (100%)	0.113
Exploratory subgroups						
CDR status						0.306
CDR0.5	77 (46%)	16 (43%)	16 (44%)	16 (38%)	29 (57%)	
CDR0	89 (54%)	21 (57%)	20 (56%)	26 (62%)	22 (43%)	
Frailty criteria						0.570
No frailty criteria	88 (56%)	19 (54%)	22 (67%)	21 (51%)	26 (54%)	
At least one frailty criteria	69 (44%)	16 (46%)	11 (33%)	20 (49%)	22 (46%)	

*Comparison between intervention groups. Kruskal-Wallis and Anova or Chi-2 tests were used for quantitative and qualitative variables respectively.

**All participants presented spontaneous memory complaints.

Percentages were calculated with the number of participants for whom data was available for each variable. Percentages were rounded to the nearest value. This rounding can result in a loss of accuracy and the sum of the percentages may be close but not equal to 100%.

Abbreviations : CDR=clinical dementia rating; MMSE=Mini Mental State Examination; TIV=Total Intracranial Volume; WMH=White Matter Hyperintensities.

Table 2. Distribution of subjects in subgroups of interest from the MAPT trial which were not examined in our analyses due to limited group sizes.

	MRI subsample (N=166)	Omega3+MI (N=37)	Omega3 (N=36)	MI (N=42)	Placebo (N=51)	p*
APOE ϵ4 allele						0.708
Carriers	33 (21%)	8 (23%)	5 (15%)	10 (26%)	10 (20%)	
Non carriers	122 (79%)	27 (77%)	28 (85%)	28 (74%)	39 (80%)	
At risk for dementia						0.196
Low dementia risk (CAIDE score <6)	23 (14%)	5 (14%)	7 (20%)	2 (5%)	9 (18%)	
High dementia risk (CAIDE score \geq 6)	141 (86%)	32 (86%)	28 (80%)	40 (95%)	41 (82%)	
DHA and EPA in red blood cells						0.423
Low DHA and EPA in red blood cells	24 (16%)	6 (18%)	7 (21%)	7 (18%)	4 (9%)	
Normal DHA and EPA in red blood cells	130 (84%)	28 (82%)	26 (79%)	33 (82%)	43 (91%)	
SUV						0.187
SUV positive	24 (42%)	2 (22%)	6 (40%)	4 (31%)	12 (60%)	
SUV negative	33 (58%)	7 (78%)	9 (60%)	9 (69%)	8 (40%)	
MMSE score at baseline						0.570
MMSE <30	135 (81%)	33 (89%)	29 (81%)	33 (79%)	40 (78%)	
MMSE=30	31 (19%)	4 (11%)	7 (19%)	9 (21%)	11 (22%)	

*Comparison between intervention groups. Kruskal-Wallis and Anova or Chi-2 tests were used for quantitative and qualitative variables respectively.

Percentages were calculated with the number of participants for whom data was available for each variable. Percentages were rounded to the nearest value. This rounding can result in a loss of accuracy and the sum of the percentages may be close but not equal to 100%.

Abbreviations : APOE=apolipoprotein; MMSE=Mini Mental State Examination; CAIDE=Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia; DHA=docosahexaenoic acid; EPA=eicosapentaenoic acid; SUV=standardized uptake value.

REFERENCES

- 235 Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S., et al. (2017). Effect of long-
 236 term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on
 237 cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): A randomised, placebo-controlled
 238 trial. *The Lancet Neurology* 16, 377–389. doi:10.1016/S1474-4422(17)30040-6
- 239 Bahar-Fuchs, A., Clare, L., and Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild
 240 to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
 241 doi:10.1002/14651858.CD003260.pub2
- 242 Bhushan, C., Haldar, J. P., Joshi, A. A., and Leahy, R. M. (2012). Correcting
 243 Susceptibility-Induced Distortion in Diffusion-Weighted MRI using Constrained Nonrigid
 244 Registration. *Signal Inf Process Assoc Annu Summit Conf APSIPA Asia Pac 2012*,
 245 <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=6412009>
- 246 Bosch, B., Arenaza-Urquijo, E. M., Rami, L., Sala-Llonch, R., Junqué, C., Solé-Padullés, C., et al.
 247 (2012). Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with
 248 neuropsychological performance. *Neurobiology of Aging* 33, 61–74. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.
 249 02.004

- 250 Buckinx, F. and Aubertin-Leheudre, M. (2021). Nutrition to Prevent or Treat Cognitive Impairment in
251 Older Adults: A GRADE Recommendation 8, 7
- 252 Cao, X., Yao, Y., Li, T., Cheng, Y., Feng, W., Shen, Y., et al. (2016). The Impact of Cognitive Training on
253 Cerebral White Matter in Community-Dwelling Elderly: One-Year Prospective Longitudinal Diffusion
254 Tensor Imaging Study. *Sci Rep* 6, 33212. doi:10.1038/srep33212
- 255 Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., Hart, J. J., Bartz, E. K., Didehbani, N., et al. (2015). Neural
256 Mechanisms of Brain Plasticity with Complex Cognitive Training in Healthy Seniors. *Cerebral Cortex*
257 25, 396–405. doi:10.1093/cercor/bht234
- 258 Chen, X., Maguire, B., Brodaty, H., and O’Leary, F. (2019). Dietary Patterns and Cognitive Health in
259 Older Adults: A Systematic Review. *JAD* 67, 583–619. doi:10.3233/JAD-180468
- 260 de Lange, A.-M. G., Bråthen, A. C. S., Rohani, D. A., Fjell, A. M., and Walhovd, K. B. (2018). The
261 Temporal Dynamics of Brain Plasticity in Aging. *Cerebral Cortex* 28, 1857–1865. doi:10.1093/cercor/
262 bhy003
- 263 de Lange, A.-M. G., Bråthen, A. C. S., Rohani, D. A., Grydeland, H., Fjell, A. M., and Walhovd, K. B.
264 (2017). The effects of memory training on behavioral and microstructural plasticity in young and older
265 adults: Effects of Memory Training in Young and Older Adults. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5666–5680.
266 doi:10.1002/hbm.23756
- 267 Dona, O., Thompson, J., and Druchok, C. (2016). Comprehensive Review on Magnetic Resonance
268 Imaging in Alzheimer’s Disease. *Crit Rev Biomed Eng* 44, 213–225. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.
269 2016019544
- 270 Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V. A., et al. (2012). Memory
271 training impacts short-term changes in aging white matter: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging
272 Study. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2390–2406. doi:10.1002/hbm.21370
- 273 Fissler, P., Müller, H.-P., Küster, O. C., Laptinskaya, D., Thurm, F., Woll, A., et al. (2017). No
274 Evidence That Short-Term Cognitive or Physical Training Programs or Lifestyles Are Related to
275 Changes in White Matter Integrity in Older Adults at Risk of Dementia. *Front. Hum. Neurosci.* 11.
276 doi:10.3389/fnhum.2017.00110
- 277 Fleisher, A. S. (2011). Using Positron Emission Tomography and Florbetapir F 18 to Image Cortical
278 Amyloid in Patients With Mild Cognitive Impairment or Dementia Due to Alzheimer Disease. *Arch*
279 *Neurol* 68, 1404. doi:10.1001/archneurol.2011.150
- 280 Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. *Journal of Psychiatric*
281 *Research* 12, 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- 282 Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., and Anderson, G. (2004). Untangling the
283 Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care.
284 *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 59, M255–M263.
285 doi:10.1093/gerona/59.3.M255
- 286 Goldstein, F. C., Mao, H., Wang, L., Ni, C., Lah, J. J., and Levey, A. I. (2009). White Matter Integrity
287 and Episodic Memory Performance in Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Tensor Imaging Study.
288 *Brain Imaging and Behavior* 3, 132–141. doi:10.1007/s11682-008-9055-y
- 289 Gu, Y., Vorburger, R. S., Gazes, Y., Habeck, C. G., Stern, Y., Luchsinger, J. A., et al. (2016). White matter
290 integrity as a mediator in the relationship between dietary nutrients and cognition in the elderly: White
291 Matter Integrity. *Ann Neurol.* 79, 1014–1025. doi:10.1002/ana.24674
- 292 Jia, R.-x., Liang, J.-h., Xu, Y., and Wang, Y.-q. (2019). Effects of physical activity and exercise on
293 the cognitive function of patients with Alzheimer disease: A meta-analysis. *BMC Geriatr* 19, 181.
294 doi:10.1186/s12877-019-1175-2

- 295 Kelly, M. E., Loughrey, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., Walsh, C., and Brennan, S. (2014). The impact
296 of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older
297 adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 15, 28–43. doi:10.1016/j.arr.
298 2014.02.004
- 299 Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., and Tuomilehto, J. (2006). Risk
300 score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: A longitudinal,
301 population-based study. *The Lancet Neurology* 5, 735–741. doi:10.1016/S1474-4422(06)70537-3
- 302 Lampit, A., Hallock, H., Suo, C., Naismith, S. L., and Valenzuela, M. (2015). Cognitive training-induced
303 short-term functional and long-term structural plastic change is related to gains in global cognition in
304 healthy older adults: A pilot study. *Front. Aging Neurosci.* 7. doi:10.3389/fnagi.2015.00014
- 305 Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev*
306 *Neurosci* 4, 469–480. doi:10.1038/nrn1119
- 307 Lo Buono, V., Palmeri, R., Corallo, F., Allone, C., Pria, D., Bramanti, P., et al. (2020). Diffusion tensor
308 imaging of white matter degeneration in early stage of Alzheimer's disease: A review. *International*
309 *Journal of Neuroscience* 130, 243–250. doi:10.1080/00207454.2019.1667798
- 310 Mayo, C. D., Mazerolle, E. L., Ritchie, L., Fisk, J. D., and Gawryluk, J. R. (2017). Longitudinal changes
311 in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical* 13, 330–338.
312 doi:10.1016/j.nicl.2016.12.012
- 313 Na, H. R., Lim, J.-S., Kim, W. J., Jang, J.-W., Baek, M. J., Kim, J., et al. (2018). Multimodal Assessment
314 of Neural Substrates in Computerized Cognitive Training: A Preliminary Study. *J Clin Neurol* 14, 454.
315 doi:10.3988/jcn.2018.14.4.454
- 316 Nir, T. M., Jahanshad, N., Villalon-Reina, J. E., Toga, A. W., Jack, C. R., Weiner, M. W., et al. (2013).
317 Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging.
318 *NeuroImage: Clinical* 3, 180–195. doi:10.1016/j.nicl.2013.07.006
- 319 Nozawa, T., Taki, Y., Kanno, A., Akimoto, Y., Ihara, M., Yokoyama, R., et al. (2015). Effects of Different
320 Types of Cognitive Training on Cognitive Function, Brain Structure, and Driving Safety in Senior Daily
321 Drivers: A Pilot Study. *Behavioural Neurology* 2015, 1–18. doi:10.1155/2015/525901
- 322 Pani, J., Eikenes, L., Reitlo, L. S., Stensvold, D., Wisløff, U., and Håberg, A. K. (2022). Effects of a 5-Year
323 Exercise Intervention on White Matter Microstructural Organization in Older Adults. A Generation 100
324 Substudy. *Front Aging Neurosci* 14, 859383. doi:10.3389/fnagi.2022.859383
- 325 Pelletier, A., Barul, C., Féart, C., Helmer, C., Bernard, C., Periot, O., et al. (2015). Mediterranean diet
326 and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's & Dementia* 11, 1023–1031.
327 doi:10.1016/j.jalz.2015.06.1888
- 328 Perea, R. D., Vidoni, E. D., Morris, J. K., Graves, R. S., Burns, J. M., and Honea, R. A. (2016).
329 Cardiorespiratory fitness and white matter integrity in Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior*
330 10, 660–668. doi:10.1007/s11682-015-9431-3
- 331 Ribeiro, I. C., Teixeira, C. V. d. L., Rezende, T. J. R., Magalhaes, T. N. C., Cendes, F., and Balthazar,
332 M. (2021). Effects of 6 months of multicomponent exercise on DTI parameters of MCI in the AD
333 continuum. *Alzheimer's & Dementia* 17. doi:10.1002/alz.052539
- 334 Samaille, T., Fillon, L., Cuingnet, R., Jouvent, E., Chabriat, H., Dormont, D., et al. (2012). Contrast-Based
335 Fully Automatic Segmentation of White Matter Hyperintensities: Method and Validation. *PLoS ONE* 7,
336 e48953. doi:10.1371/journal.pone.0048953
- 337 Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., et al. (2021).
338 Alzheimer's disease. *Lancet* 397, 1577–1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4

- 339 Sexton, C. E., Kalu, U. G., Filippini, N., Mackay, C. E., and Ebmeier, K. P. (2011). A meta-analysis of
340 diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*
341 32, 2322.e5–2322.e18. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.019
- 342 Silva, M. V. F., Loures, C. d. M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., and Carvalho, M.
343 d. G. (2019). Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* 26, 33.
344 doi:10.1186/s12929-019-0524-y
- 345 Smith, S. and Nichols, T. (2009). Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing,
346 threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage* 44, 83–98. doi:10.1016/j.
347 neuroimage.2008.03.061
- 348 Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H.,
349 et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL.
350 *NeuroImage* 23, S208–S219. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- 351 Soares, J. M., Marques, P., Alves, V., and Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor
352 imaging. *Front. Neurosci.* 7. doi:10.3389/fnins.2013.00031
- 353 Stephen, R., Solomon, A., Ngandu, T., Levälähti, E., Rinne, J. O., Kemppainen, N., et al. (2020). White
354 Matter Changes on Diffusion Tensor Imaging in the FINGER Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers*
355 *Dis* 78, 75–86. doi:10.3233/JAD-200423
- 356 Svärd, D., Nilsson, M., Lampinen, B., Lätt, J., Sundgren, P. C., Stomrud, E., et al. (2017). The effect of
357 white matter hyperintensities on statistical analysis of diffusion tensor imaging in cognitively healthy
358 elderly and prodromal Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 12, e0185239. doi:10.1371/journal.pone.
359 0185239
- 360 Takahashi, R. H., Nagao, T., and Gouras, G. K. (2017). Plaque formation and the intraneuronal
361 accumulation of β -amyloid in Alzheimer's disease: Intraneuronal accumulation of β -amyloid. *Pathol*
362 *Int* 67, 185–193. doi:10.1111/pin.12520
- 363 Tarumi, T., Thomas, B. P., Tseng, B. Y., Wang, C., Womack, K. B., Hynan, L., et al. (2020). Cerebral
364 White Matter Integrity in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A 1-Year Randomized Controlled Trial
365 of Aerobic Exercise Training. *JAD* 73, 489–501. doi:10.3233/JAD-190875
- 366 Vellas, B., Carrie, I., Gillette-Guyonnet, S., Touchon, J., Dantoine, T., Dartigues, J. F., et al. (2014). MAPT
367 STUDY: A MULTIDOMAIN APPROACH FOR PREVENTING ALZHEIMER'S DISEASE: DESIGN
368 AND BASELINE DATA. *J Prev Alzheimers Dis* 1, 13–22
- 369 Witte, A. V., Kerti, L., Hermannstädter, H. M., Fiebach, J. B., Schreiber, S. J., Schuchardt, J. P., et al.
370 (2014). Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults.
371 *Cerebral Cortex* 24, 3059–3068. doi:10.1093/cercor/bht163
- 372 Yiannopoulou, K. G. and Papageorgiou, S. G. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease:
373 An Update. *J Cent Nerv Syst Dis* 12, 117957352090739. doi:10.1177/1179573520907397
- 374 Youn, J.-H., Ryu, S.-H., Lee, J.-Y., Park, S., Cho, S.-J., Kwon, H., et al. (2019). Brain structural
375 changes after multi-strategic metamemory training in older adults with subjective memory complaints:
376 A randomized controlled trial. *Brain Behav* 9, e01278. doi:10.1002/brb3.1278
- 377 Zamroziewicz, M. K., Paul, E. J., Zwilling, C. E., and Barbey, A. K. (2017). Predictors of Memory in
378 Healthy Aging: Polyunsaturated Fatty Acid Balance and Fornix White Matter Integrity. *Aging and*
379 *disease* 8, 372. doi:10.14336/AD.2017.0501

Discussion générale

Face à l'augmentation du nombre de cas de la MA et en l'absence de traitement, plusieurs interventions alternatives de prévention, visant à réduire les facteurs de risque de la maladie, ont été explorées. Ces interventions sont souvent appliquées dans des phases précoces de la MA, avant que les troubles cognitifs et fonctionnels ne soient trop avancés et irréversibles [Solomon 2021, Leibing 2014]. Leurs domaines d'intervention (p. ex. exercice physique, entraînement cognitif, *etc.*) peuvent être variés. Un type d'intervention a cependant été mis en valeur ces dernières années : les interventions multidomaines [Kivipelto 2018]. L'hypothèse a été émise que ces interventions, qui ciblent différents facteurs de risque de la MA, sont plus efficaces que des interventions se focalisant uniquement sur un domaine d'intervention.

Bien que de nombreuses données aient été recueillies, suite à l'étude dans des phases précoces de la MA de différentes méthodes de prévention, le type d'intervention optimal à appliquer, le profil des participants sensibles à ces interventions, les conditions pour maximiser l'effet des interventions, ainsi que les mécanismes qui en découlent sont encore méconnus.

L'évaluation de la fonction cognitive est le critère de jugement principal pour beaucoup d'études sur la prévention. Celles-ci peuvent cependant employer en parallèle différentes techniques permettant d'explorer de manière plus fine l'effet d'une intervention préventive sur le cerveau. L'imagerie cérébrale, et en particulier l'IRM, peut être employée parmi ces techniques afin de mettre en évidence un effet de l'intervention sur la structure ou sur le fonctionnement du cerveau, et d'apporter ainsi un complément d'information sur ses mécanismes.

Cette thèse a pour but de compléter les connaissances déjà acquises sur les effets et les mécanismes d'interventions préventives évalués à l'aide de l'IRM. Elle a pour objectif de déterminer si une intervention multidomaine, focalisée sur l'entraînement cognitif, l'activité physique et la nutrition, et combinée ou non à la prise d'oméga-3, modifie l'évolution de la connectivité fonctionnelle et l'intégrité de la substance blanche chez des sujets à risque de développer la MA.

Principaux résultats

La première partie de cette thèse, basée sur une étude systématique de la littérature, visait à examiner l'effet de méthodes de préventions multidomaines, ou unidomaines et basées sur l'entraînement cognitif, la nutrition, et l'exercice physique, sur des métriques issues de l'imagerie cérébrale chez des personnes âgées à risque de développer la MA. Quarante-trois articles ont été étudiés à cet effet. Les participants des études ciblées par la revue, considérés comme des personnes âgées à risque de développer la MA, ont été classés en deux catégories. La première catégorie inclut des participants qu'on dénomme participants "CI" (pour "Cognitive Impairment") et qui sont recrutés dans des études interventionnelles car ils présentent, entre autres, des troubles cognitifs objectifs. Ces participants sont majoritairement définis comme MCI ou a-MCI et présentent parfois, quoique très rarement, des biomarqueurs positifs de la MA (c-à-d. atrophie, marqueurs du LCR, *etc.*). La deuxième catégorie inclut des participants qui ne sont pas recrutés sur un critère de troubles cognitifs objectifs (nCI pour "no objective cognitive impairment") mais qui présentent des facteurs de risque pour la MA tels que des plaintes subjectives de la mémoire ou encore une charge amyloïde élevée. Le nombre de participants rapportés dans ces articles peut être réduit (environ 60% des analyses sont réalisées sur des effectifs de moins de 20 personnes par groupe d'intervention). Les techniques d'imagerie cérébrale explorées dans les articles sélectionnés sont l'IRM, la TEP, la spectroscopie par résonance magnétique et l'imagerie par ultrasons.

Plusieurs conclusions ont été tirées de ces études. Premièrement, les personnes présentant des troubles cognitifs objectifs apparaissent comme des cibles préférentielles dans le cadre des interventions préventives. Deuxièmement, on observe pour cette catégorie de personnes que les régions frontales présentent des altérations soit de la consommation du glucose, soit de la structure du cortex, soit du fonctionnement du cerveau (modifications de l'activation durant des tâches ou de la connectivité fonctionnelle) pour tous les types d'interventions sauf la nutrition. Troisièmement, l'IRMf, qui inclut à la fois l'IRMf de tâche ayant pour but de mettre en évidence une association entre une ou plusieurs régions et une fonction cérébrale et l'IRMf de repos qui vise à caractériser la connectivité fonctionnelle des réseaux, est la modalité d'imagerie pour laquelle on observe le plus d'effet des interventions préventives. Il est intéressant de noter que malgré le large panel de modalités examinées, une proportion importante d'études se focalisent sur l'étude de données d'IRM, et plus particulièrement sur les métriques en lien avec la structure de la substance grise (p. ex. atrophie). L'utilisation des séquences anatomiques (p. ex. 3DT₁) est antérieure à celle d'autres séquences, comme celles utilisées par exemple pour l'IRMf de repos, et les séquences anatomiques sont désormais communément utilisées dans des protocoles cliniques, ce qui peut expliquer leur sur-représentation.

Les deux dernières parties de cette thèse portaient sur l'évaluation des effets de l'intervention multidomaine de l'étude MAPT, combinée ou non à la prise d'oméga-3 et appliquée durant 36 mois, sur la connectivité fonctionnelle et l'intégrité de la substance

blanche de personnes âgées (>70 ans) présentant des plaintes spontanées de la mémoire. Une analyse TBSS sur des métriques issues de l'imagerie de diffusion (FA, MD, RD et AxD) ainsi qu'une analyse de la connectivité fonctionnelle ont été réalisées sur respectivement 166 et 100 participants. Aucun effet significatif de l'intervention multidomaine ni de la supplémentation en oméga-3, séparées ou combinées, n'a été mis en évidence avec l'analyse TBSS. Cette analyse n'a par ailleurs montré aucun effet significatif des interventions dans des sous-groupes de l'étude basés sur un score cognitif (statut CDR, CDR=0 *vs* CDR=0.5) ou sur des critères de fragilité (au moins un *vs* aucun critère de fragilité de Fried) évalués à l'entrée des participants dans l'étude. L'absence de résultats significatifs n'est pas inattendue. On peut effectivement supposer que seule une intervention avec un effet fort peut affecter le processus de diffusion des molécules d'eau de manière suffisante à observer une altération sur les métriques analysés (FA, MD, RD et AxD). L'effet des interventions de l'étude MAPT est peut-être trop faible pour être mis en évidence sur les processus de diffusion, surtout au vu de certaines limites tel que le nombre réduit de participants.

Aucun effet des interventions de l'étude MAPT n'a été mis en évidence sur l'évolution de la connectivité fonctionnelle des 100 participants examinés. Une interaction entre le groupe d'intervention et le statut cognitif des participants à leur entrée dans l'étude, évalué à partir du score CDR, est cependant observée sur des connexions entre des sous-réseaux du réseau fronto-pariétal et des sous-réseaux des réseaux visuel, sensorimoteur et salient. Des analyses post-hoc révèlent que cette interaction est plus spécifiquement observée entre le statut CDR et les groupes supplémentés ou non en oméga-3, indépendamment de l'intervention multidomaine.

Parmi les participants sans troubles cognitifs (CDR=0), on observe que la connectivité fonctionnelle augmente chez les participants qui consomment le placebo tandis qu'elle demeure stable sur 36 mois chez les participants supplémentés en oméga-3. On retrouve une tendance similaire chez les participants sans troubles cognitifs et stables (CDR=0 à 36 mois). On peut émettre l'hypothèse que l'augmentation de la connectivité inter-réseaux observée naturellement, sans la supplémentation en oméga-3, s'apparente au processus d'augmentation des connexions inter-réseaux observé chez des personnes âgées (voir 1.2.5). Dans le cas où cette hypothèse serait vérifiée, cette augmentation de la connectivité inter-réseaux pourrait alors refléter un mécanisme de compensation, où les liens entre réseaux augmentent pour maintenir un état cognitif stable, ou une dédifférenciation des réseaux, soit une perte de la spécificité fonctionnelle des réseaux [Jockwitz 2021]. La prise d'oméga-3 permettrait au contraire de stabiliser la connectivité et de maintenir l'intégrité des réseaux.

Chez les patients qui présentent un déficit cognitif léger (CDR=0.5), on observe à l'inverse une diminution de la connectivité pour les participants qui prennent le placebo, tandis que la connectivité demeure stable ou augmente légèrement pour les participants supplémentés en oméga-3. On peut supposer que les participants avec un déficit cognitif léger (CDR=0.5) sont engagés dans un processus de déclin différent de celui des participants qui ne présentent aucun trouble cognitif (CDR=0). Différents résultats de la littérature

montrent que l'évolution de la connectivité dans les stades précoces de la MA est complexe et n'est pas forcément linéaire (voir 1.2.5). Viviano et al. propose dans une revue de la littérature sur un ensemble d'études incluant des participants SCD, et notamment des participants rapportant des troubles subjectifs de la mémoire, un modèle d'évolution de la connectivité du DMN et des régions du lobe temporal médian où la connectivité fonctionnelle augmenterait au début du déclin cognitif subjectif pour finalement diminuer au fur et à mesure que les processus neurodégénératifs progressent et que la connectivité physique entre les différentes régions cérébrales diminue [Viviano 2020]. En extrapolant ce modèle hors du DMN et des régions du lobe temporal médian, on peut envisager que les participants avec un déficit cognitif léger et ne consommant pas d'oméga-3 se trouvent dans une phase de déclin où l'avancée des processus neurodégénératifs est suffisante pour entraîner une diminution de la connectivité. La supplémentation en oméga-3, qui entraîne une évolution opposée à cette diminution de la connectivité fonctionnelle, pourrait alors avoir un rôle bénéfique dans la préservation des réseaux fonctionnels pour ces participants.

Pour conclure, on n'observe pas d'effet des interventions de l'étude MAPT sur l'intégrité de la matière blanche chez des personnes âgées présentant des plaintes spontanées de la mémoire. On met cependant en lumière des différences entre la supplémentation en oméga-3 et la prise d'un placebo sur la connectivité fonctionnelle : ces différences dépendent du statut cognitif des participants à leur entrée dans l'étude.

Limites

Les études réalisées dans le cadre de cette thèse présentent plusieurs limites. Une limite commune aux trois études est liée au fait que certains jeux de données présentent une taille réduite. Dans le cadre de l'étude 1, on observe globalement peu d'effet des interventions préventives sur les participants nCI. Le nombre d'articles incluant des participants nCI est cependant limité et cette observation est sujette à caution : elle sera confirmée ou infirmée par de futures études interventionnelles. Concernant les études 2 et 3, le nombre de participants pour lesquels des données IRM sont disponibles est parfois réduit, notamment pour les analyses portant sur des sous-groupes de participants et incluant plusieurs covariables. Il est donc nécessaire de répliquer les résultats ou l'absence de résultats observés sur d'autres cohortes ou jeux de données présentant des participants et des interventions similaires à ceux de l'étude MAPT. Il serait également intéressant d'analyser si les résultats décrits dans cette thèse concernant l'interaction entre la supplémentation en oméga-3 et le statut cognitif (score CDR) sont observés sur d'autres métriques d'imagerie de la cohorte MAPT, comme par exemple la consommation de glucose en TEP-FDG (voir 3.2 concernant les données d'imagerie de la cohorte MAPT). Enfin, il faudrait confirmer les analyses en incluant de possibles facteurs confondants comme la charge amyloïde pour l'étude de la connectivité fonctionnelle et le volume lésionnel (WMH) pour l'étude de l'intégrité de la substance blanche.

Outre la nécessité de répliquer les résultats, il importe de considérer avec précaution les interprétations apportées sur l'interaction entre le statut cognitif et la supplémentation en oméga-3 sur la connectivité fonctionnelle. En effet, il existe peu d'études longitudinales explorant l'évolution de la connectivité fonctionnelle chez des participants SCD, et a fortiori chez des personnes avec des plaintes subjectives de la mémoire, et hors du DMN [Viviano 2020]. Les interprétations apportées restent hypothétiques et de nouvelles études sur la connectivité de l'ensemble des réseaux fonctionnels pourraient apporter un éclairage nouveau sur les résultats observés. Par ailleurs, il est important de noter, concernant cette interaction et le score CDR, qu'il peut y avoir de la variabilité sur le diagnostic des déficits cognitifs légers ($CDR=0.5$) entre différents évaluateurs [Rockwood 2000], ce qui fournit une raison supplémentaire de répliquer les résultats. Il pourrait également être intéressant d'associer ce score à des marqueurs quantitatifs du déclin afin de réduire une subjectivité éventuelle, comme le fait une étude de Brier et al. [Brier 2014].

Plusieurs limites en lien avec les données IRM et la méthodologie peuvent également être discutées. Tout d'abord, les analyses sur la connectivité fonctionnelle sont dépendantes du choix de l'atlas et du niveau de parcellisation à 36 réseaux. Il serait pertinent d'examiner si les résultats sont reproductibles à partir d'une méthode dépendante des données pour générer les réseaux fonctionnels, telle que l'ICA, ou en utilisant les réseaux définis par d'autres atlas. Concernant les données IRM de MAPT, on note que les acquisitions sont relativement anciennes (~ 2010). Il serait intéressant de réaliser les analyses sur des acquisitions plus récentes et de meilleure qualité afin de confirmer les résultats observés. Par ailleurs, bien que les données IRM de MAPT aient été prétraitées en essayant de minimiser l'effet de différents artefacts (p. ex. correction des artefacts de mouvement et de susceptibilité), l'acquisition de données plus récentes permettrait d'évaluer si des méthodes de correction non compatibles avec les données IRM de MAPT et désormais communément employées, telle que la méthode "top-up" pour la correction des artefacts de susceptibilité en IRM de diffusion [Andersson 2003], pourraient influencer sur le résultat des analyses. Enfin, au vu de la richesse et de la diversité des méthodes d'analyses existantes, il serait intéressant d'élargir les analyses réalisées en employant d'autres méthodes d'analyse, comme les méthodes ReHo et ALFF ou la théorie des graphes dans le cas de l'analyse de la connectivité fonctionnelle par exemple.

Réflexion sur les études interventionnelles et sur l'étude MAPT

1. Sélection du profil cognitif et homogénéité des participants

Différents travaux de recherche ainsi que les analyses menées au cours de cette thèse mettent en évidence l'importance du statut cognitif des participants dans l'étude des interventions préventives (étude 1 et 2). On observe chez des sujets présentant des plaintes spontanées de la mémoire que la différence entre une supplémentation en oméga-3 et un placebo sur l'évolution de la connectivité fonctionnelle dépend du statut cognitif des par-

participants (statut CDR) (étude 2). Cette observation implique qu'il est nécessaire d'avoir des groupes de participants avec des profils cognitifs homogènes pour pouvoir caractériser correctement l'effet d'interventions préventives.

Par ailleurs, on observe que des interventions préventives évaluées à l'aide de l'imagerie cérébrale sont plus probantes pour des personnes âgées présentant des troubles cognitifs objectifs que pour des personnes âgées présentant uniquement des facteurs de risque de la MA, sans troubles cognitifs objectifs (étude 1). Une grande partie des essais cliniques thérapeutiques sur la MA recrutent des patients avec des troubles cognitifs objectifs mais qui ne présentent pas de démence : il semble que ces patients soient également une cible privilégiée pour les interventions préventives. Plusieurs facteurs peuvent expliquer pourquoi ces participants paraissent plus réceptifs aux interventions. Tout d'abord, on peut envisager qu'ils soient suffisamment engagés dans le processus dégénératif de la MA pour qu'un effet bénéfique marqué des interventions soit observable. A l'inverse, les personnes sans déclin cognitif objectif sont peut-être relativement stables dans les premières étapes de progression de la MA : même si l'intervention est efficace, on ne mettra pas en évidence de bénéfices majeurs de l'intervention à ce stade. Il est en outre possible que ces personnes ne développent jamais la MA, et ne soient donc pas des cibles pour les interventions. Il est intéressant de noter que cette observation s'applique à l'étude MAPT. Les participants sont recrutés sur des critères qui n'incluent ni des troubles cognitifs objectifs, ni d'autres facteurs tels que des biomarqueurs de la MA (p. ex. biomarqueurs du LCR ou de la TEP-amyoïde), et que, sur un sous-échantillon de l'étude (N=401) seulement 7% des participants développent une démence sur quatre ans [Lu 2022]. Ces participants bénéficient donc peut-être de manière moindre des effets des interventions en comparaison à des individus qui présentent un déclin cognitif plus prononcé et qui sont plus susceptibles de développer la MA.

La difficulté pour les études interventionnelles est de recruter des individus véritablement à risque de la MA, et de les identifier à un stade suffisamment précoce de la maladie pour qu'il soit encore temps d'agir. Cette identification nécessite peut-être l'utilisation de scores cliniques adaptés. On note par exemple, dans le cadre de l'étude MAPT, qu'un effet de l'intervention multidomaine est observé pour les participants à haut risque de démence (CAIDE ≥ 6) [Chhetri 2018]. Ces participants bénéficient également de l'intervention multidomaine de l'étude FINGER [Ngandu 2015], et sont les cibles de nouvelles études sur les interventions multidomaines [Xu 2022]. L'évaluation de biomarqueurs biologiques en parallèle du diagnostic clinique peut également aider à cibler les sujets à risque. On note par exemple pour l'étude MAPT qu'un effet de l'intervention multidomaine est observé chez les participants amyloïdes positifs [Delrieu 2019]. Des questionnements subsistent quant à l'utilisation des biomarqueurs dans le cadre de la prédiction de la MA, concernant par exemple les seuils à appliquer sur ces marqueurs ou la combinaison de marqueurs à employer, et il demeure nécessaire d'explorer de manière plus approfondie des modèles de l'évolution longitudinale de ces biomarqueurs afin de pouvoir déterminer avec précision des profils à risque pour la maladie [Khoury 2019]. Néanmoins, l'utilisation de marqueurs

biologiques du LCR et de marqueurs d'imagerie, voire de marqueurs plasmatiques [Hardy-Sosa 2022], pourrait être déterminante pour l'inclusion de sujets à risque de développer la MA dans de futures études interventionnelles.

La nécessité d'inclure des sujets véritablement à risque de développer la MA s'applique à tous les types d'interventions. Il est cependant intéressant de noter qu'en fonction du type d'intervention le profil de participants pour qui on rapporte un bénéfice maximal de l'intervention peut varier. On observe par exemple dans le cadre de l'étude MAPT que la prise d'oméga-3 diminue le déclin des fonctions exécutives chez des personnes avec un faible taux érythrocytaire en oméga-3 [Hooper 2017]. Ces participants déficitaires en oméga-3 sont particulièrement sensibles à l'effet de la supplémentation. De manière générale, la recherche sur les interventions préventives s'oriente vers des approches de prévention de précision, qui visent à identifier les groupes de patients les plus à même de bénéficier de l'effet d'une intervention [Coley 2018, Solomon 2021]. Ces études sur les interventions préventives de précision nécessitent d'inclure des participants à partir de profils de risques précis et homogènes, qui reflètent un engagement dans le processus de la MA, et pour lesquels le type d'intervention choisi est susceptible d'avoir un effet.

2. Réflexion sur l'étude MAPT et les interventions multidomaines

Le postulat de l'étude MAPT est qu'une intervention multidomaine, affectant plusieurs facteurs de risque de la MA est plus efficace qu'une intervention uni-domaine pour ralentir le déclin cognitif et les processus neurodégénératifs chez des personnes à risque de la MA [Kivipelto 2018]. L'effet de l'intervention multidomaine n'est cependant pas suffisamment important pour être mis en évidence à long-terme sur le critère de jugement principal de l'étude (score cognitif composite), ni sur certaines mesures d'imagerie tel que le métabolisme du glucose [Delrieu 2020]. Bien que l'impact de l'intervention multidomaine semble de prime abord limité, et ne soit pas validé par les analyses réalisées au cours de cette thèse, des effets peuvent être détectés sur certaines mesures telles que des scores de risque de démence [Coley 2020], la charge amyloïde [Hooper 2020], et la structure des aires périvertriculaires et temporales [Sivera 2020]. Par ailleurs, des analyses montrent que l'intervention pourrait être concluante en ciblant des sous-groupes à risque [Chhetri 2018, Delrieu 2019, Hooper 2017].

Parmi les différentes études décrites dans la littérature qui présentent des effectifs importants ($N > 1000$ participants) pour des interventions multidomaines longues (> 2 ans) (MAPT, Prediva, FINGER, Look AHEAD, DO-HEALTH) [Vellas 2014, van Charante 2016, Ngandu 2015, Espeland 2016, Bischoff-Ferrari 2020], seule l'étude FINGER montre un effet de l'intervention multidomaine sur le critère principal de jugement étudié [Solomon 2021]. Plusieurs caractéristiques de l'étude FINGER peuvent expliquer son succès : i. l'étude inclut des participants à risque de la MA sur le critère du score CAIDE (CAIDE ≥ 6), ii. l'intervention multidomaine couvre un nombre important de domaines d'interventions (nutrition, exercice, entraînement cognitif, activités sociales, suivi

des risques vasculaires), iii. l'intervention est intense (p. ex. inclusion d'un programme d'exercices au gymnase en plus de conseils sur l'activité physique à pratiquer au quotidien, et sessions d'exercice 2 à 3 fois par semaines) [Ngandu 2015, Solomon 2021]. Les résultats de l'étude FINGER suggèrent, comme discuté précédemment, qu'il est primordial de sélectionner des participants à risque de la MA, et plus particulièrement que les participants avec un score CAIDE élevé sont des cibles privilégiées pour les interventions multidomaines et notamment pour l'intervention multidomaine de l'étude MAPT. On note également que l'intensité de l'intervention multidomaine de l'étude FINGER est plus importante que celle de l'étude MAPT. En effet, la fréquence des sessions de l'intervention multidomaine de MAPT varie : une phase intense est mise en place durant les deux premiers mois, mais la fréquence des interventions est ensuite réduite à hauteur d'une session par mois. Il est peut-être nécessaire de maintenir la fréquence initiale des sessions tout au long du programme afin d'amplifier l'effet de l'intervention. Par ailleurs, il y a peut-être des possibilités d'améliorer l'application de l'intervention multidomaine. Il a par exemple été suggéré dans le cas d'une autre étude multidomaine de laisser un temps de pause entre les différents domaines de l'intervention (p. ex. laisser un délai entre l'entraînement cognitif et l'exercice physique) : de cette manière les participants auraient plus de facilité à se concentrer sur l'ensemble des tâches et à en tirer le maximum de bénéfices [Kling 2022].

Toutes ces observations laissent à penser que l'intervention multidomaine de l'étude MAPT peut être bénéfique et qu'en modifiant certains éléments de l'étude des résultats plus probants pourraient être mis en lumière.

3. Utilisation de l'IRMf pour caractériser l'effet d'interventions préventives dans des phases précoces de la MA

La plupart des études sur les interventions préventives évaluent l'efficacité d'une intervention sur la fonction cognitive des participants, à défaut de pouvoir l'évaluer sur l'incidence de la MA [Coley 2020]. De plus en plus d'études incluent cependant en parallèle des données d'imagerie cérébrale afin de parvenir à une caractérisation plus complète et plus fine des interventions.

On observe à la suite d'une revue de la littérature (étude 1) qu'il est possible de mettre en évidence un effet des interventions préventives à l'aide de l'imagerie cérébrale. Parmi les différentes modalités d'imagerie employées à cet effet, on constate que l'IRMf est associée à une plus grande proportion de résultats positifs. À l'inverse, on observe moins d'effet des interventions sur d'autres modalités, comme l'IRM structurelle utilisée dans l'étude de la substance grise, qui est pourtant la modalité la plus explorée (étude 1). Le statut cognitif des participants ciblés par la revue est peut-être à l'origine de la différence observée entre les deux modalités. Les articles sélectionnés et examinés incluent des sujets jugés à risque de développer la MA, présentant ou non un déclin cognitif objectif

(nCI ou CI), et qui sont pour la plupart MCI. Le continuum de la MA est caractérisé par l'apparition et l'évolution non simultanée de plusieurs lésions. De manière séquentielle on observe l'apparition de plaques amyloïdes, des NFT, des altérations métaboliques, des altérations de la structure et enfin un déclin de la fonction cognitive [Jack 2013]. Il a été suggéré que les modifications du fonctionnement du cerveau mises en évidence par l'IRMf apparaissent plus précocément que d'autres altérations telles que les modifications de la substance grise [Iturria-Medina 2016, Sheline 2013]. Cette modalité est donc peut-être particulièrement adaptée pour mettre en évidence un effet des interventions dans des stades précoces de la MA.

Faut-il par conséquent se tourner vers l'IRMf pour caractériser les effets des interventions dans des stades précoces de la MA ? Il est important de noter que les observations rapportées proviennent de l'examen d'études présentant majoritairement des effectifs réduits de participants, et qu'elles peuvent être biaisées. Il serait nécessaire que des études interventionnelles incluant un nombre conséquent de données d'IRMf les confirment. Néanmoins, l'apport de l'IRMf, et plus globalement de l'imagerie multimodale dans l'étude des interventions préventives peut être conséquent. Premièrement, la multiplicité des modalités d'imagerie permet d'apporter plus d'information sur l'effet d'une intervention. Deuxièmement, dans des stades précoces de la MA, certaines de ces modalités d'imagerie sont peut-être plus à même de mettre en évidence et de caractériser l'effet d'une intervention.

4. Conclusion

Les interventions préventives ont suscité une attention accrue dans le cadre de la lutte contre la MA. Plusieurs études ont évalué chez des personnes à risque de développer la MA l'effet d'interventions préventives sur la fonction cognitive, ou sur l'intégrité du cerveau en utilisant des marqueurs issus de l'imagerie cérébrale. Les résultats des différentes études interventionnelles sont variables, bien que certaines interventions soient prometteuses. L'objectif de cette thèse était d'étudier l'effet d'une intervention multidomaine centrée sur l'entraînement cognitif, l'activité physique et la nutrition, sur la connectivité fonctionnelle et l'intégrité de la substance blanche de personnes âgées à risque de développer la MA. Les travaux réalisés durant cette thèse ne montrent pas d'effet de cette intervention multidomaine sur les marqueurs fonctionnels ou liés à l'intégrité de la substance blanche. Ils permettent cependant de mettre en lumière et de confirmer un facteur important pour le succès des interventions préventives : le profil des participants ciblés par les interventions. En effet, les résultats observés dans cette thèse soutiennent l'hypothèse que l'effet des interventions, évalué à l'aide de marqueurs d'imagerie cérébrale, est dépendant du statut cognitif des participants, et que les participants cibles des interventions devraient être des personnes véritablement à risque de la MA.

Par ailleurs, ils mettent en avant l'utilité de l'IRM pour caractériser les effets des interventions, et plus particulièrement l'utilité de l'IRMf pour caractériser des effets dans des

phases précoces de la MA. Bien que de nombreuses études évaluent l'effet d'interventions préventives sur des marqueurs issus de l'imagerie cérébrale, ce domaine de recherche reste encore largement inexploré, particulièrement en dehors de modalités portant sur la morphologie cérébrale. La recherche dans ce domaine nécessite la création de nouveaux essais cliniques incluant un large panel de marqueurs issus de l'imagerie cérébrale, des données longitudinales, des effectifs importants, et une sélection de participants en fonction de profils de risque homogènes et précis. Elle sera déterminante pour parvenir à caractériser de manière fine l'effet des interventions sur le cerveau dans le continuum de la MA.

Bibliographie

- [A. Armstrong 2019] R. A. Armstrong. *Risk Factors for Alzheimer's Disease*. *fn*, vol. 57, no. 2, pages 87–105, 2019. (Cited on page 1.)
- [Abbatecola 2018] A. M. Abbatecola, M. Russo and M. Barbieri. *Dietary Patterns and Cognition in Older Persons*. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, vol. 21, no. 1, pages 10–13, January 2018. (Cited on page 35.)
- [Acheson 2017] A. Acheson, S. A. Wijtenburg, L. M. Rowland, A. Winkler, C. W. Mathias, L. E. Hong, N. Jahanshad, B. Patel, P. M. Thompson, S. A. McGuire, P. M. Sherman, P. Kochunov and D. M. Dougherty. *Reproducibility of Tract-Based White Matter Microstructural Measures Using the ENIGMA-DTI Protocol*. *Brain Behav*, vol. 7, no. 2, page e00615, February 2017. (Cited on page 16.)
- [Agosta 2011] F. Agosta, M. Pievani, S. Sala, C. Geroldi, S. Galluzzi, G. B. Frisoni and M. Filippi. *White Matter Damage in Alzheimer Disease and Its Relationship to Gray Matter Atrophy*. *Radiology*, vol. 258, no. 3, pages 853–863, March 2011. (Cited on page 16.)
- [Ahn 2021] S. Ahn, J. W. Chung, M. K. Crane, D. R. Bassett and J. G. Anderson. *The Effects of Multi-Domain Interventions on Cognition : A Systematic Review*. *West J Nurs Res*, page 019394592110322, July 2021. (Cited on page 36.)
- [Aisen 2017] P. S. Aisen, J. Cummings, C. R. Jack, J. C. Morris, R. Sperling, L. Frölich, R. W. Jones, S. A. Dowsett, B. R. Matthews, J. Raskin, P. Scheltens and B. Dubois. *On the Path to 2025 : Understanding the Alzheimer's Disease Continuum*. *Alz Res Therapy*, vol. 9, no. 1, page 60, December 2017. (Cited on page 5.)
- [Albert 2011] M. S. Albert, S. T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H. H. Feldman, N. C. Fox, A. Gamst, D. M. Holtzman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, P. J. Snyder, M. C. Carrillo, B. Thies and C. H. Phelps. *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*, vol. 7, no. 3, pages 270–279, May 2011. (Cited on page 12.)

- [Alexander 2011] A. L. Alexander, S. A. Hurley, A. A. Samsonov, N. Adluru, A. P. Hosseinbor, P. Mossahebi, D. P. Tromp, E. Zakszewski and A. S. Field. *Characterization of Cerebral White Matter Properties Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging Stains*. *Brain Connectivity*, vol. 1, no. 6, pages 423–446, December 2011. (Cited on page 14.)
- [Alger 2012] J. R. Alger. *The Diffusion Tensor Imaging Toolbox*. *J Neurosci*, vol. 32, no. 22, pages 7418–7428, May 2012. (Cited on page 14.)
- [Amariglio 2012] R. E. Amariglio, J. A. Becker, J. Carmasin, L. P. Wadsworth, N. Lorusso, C. Sullivan, J. E. Maye, C. Gidycz, L. C. Pepin, R. A. Sperling, K. A. Johnson and D. M. Rentz. *Subjective Cognitive Complaints and Amyloid Burden in Cognitively Normal Older Individuals*. *Neuropsychologia*, vol. 50, no. 12, pages 2880–2886, October 2012. (Cited on page 6.)
- [Andersson 2003] J. L. Andersson, S. Skare and J. Ashburner. *How to Correct Susceptibility Distortions in Spin-Echo Echo-Planar Images : Application to Diffusion Tensor Imaging*. *NeuroImage*, vol. 20, no. 2, pages 870–888, October 2003. (Cited on page 143.)
- [Andica 2017] C. Andica, A. Saito, S. Murata, A. Hattori, Y. Ikenouchi, M. Hori and S. Aoki. *Diffusion Magnetic Resonance Imaging : From Isotropic Diffusion-Weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond*. *Juntendo Medical Journal*, vol. 63, no. 4, pages 285–292, 2017. (Cited on pages vii and 15.)
- [Andica 2020] C. Andica, K. Kamagata, T. Hatano, Y. Saito, K. Ogaki, N. Hattori and S. Aoki. *MR Biomarkers of Degenerative Brain Disorders Derived From Diffusion Imaging*. *J Magn Reson Imaging*, vol. 52, no. 6, pages 1620–1636, December 2020. (Cited on pages 15 and 16.)
- [Andrews-Hanna 2007] J. R. Andrews-Hanna, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, C. Lustig, D. Head, M. E. Raichle and R. L. Buckner. *Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging*. *Neuron*, vol. 56, no. 5, pages 924–935, December 2007. (Cited on page 28.)
- [Andrieu 2017] S. Andrieu, S. Guyonnet, N. Coley, C. Cantet, M. Bonnefoy, S. Bordes, L. Bories, M.-N. Cufi, T. Dantoine, J.-F. Dartigues, F. Desclaux, A. Gabelle, Y. Gasnier, A. Pesce, K. Sudres, J. Touchon, P. Robert, O. Rouaud, P. Legrand, P. Payoux, J.-P. Caubere, M. Weiner, I. Carrié, P.-J. Ousset, B. Vellas, B. Vellas, S. Guyonnet, I. Carrié, L. Brigitte, C. Faisant, F. Lala, J. Delrieu, H. Villars, E. Combrouze, C. Badufle, A. Zueras, S. Andrieu, C. Cantet, C. Morin, G. A. Van Kan, C. Dupuy, Y. Rolland, C. Caillaud, P.-J. Ousset, B. Fougère, S. Willis, S. Belleville, B. Gilbert, F. Fontaine, J.-F. Dartigues, I. Marcet, F. Delva, A. Foubert, S. Cerda, M. Noëlle-Cuffi, C. Costes, O. Rouaud, P. Manckoundia, V. Qui-pourt, S. Marilier, E. Franon, L. Bories, M.-L. Pader, M.-F. Basset, B. Lapoujade, V. Faure, M. Li, Y. Tong, C. Malick-Loiseau, E. Cazaban-Campistron, F. Desclaux,

- C. Blatge, T. Dantoine, C. Laubarie-Mouret, I. Saulnier, J.-P. Clément, M.-A. Picat, L. Bernard-Bourzeix, S. Willebois, I. Désormais, N. Cardinaud, M. Bonnefoy, P. Livet, P. Rebaudet, C. Gédéon, C. Burdet, F. Terracol, A. Pesce, S. Roth, S. Chaillou, S. Louchart, K. Sudres, N. Lebrun, N. Barro-Belaygues, J. Touchon, K. Bennys, A. Gabelle, A. Romano, L. Touati, C. Marelli, C. Pays, P. Robert, F. Le Duff, C. Gervais, S. Gonfrier, Y. Gasnier, S. Bordes, D. Begorre, C. Carpuat, K. Khales, J.-F. Lefebvre, S. M. El Idrissi, P. Skolil, J.-P. Salles, C. Dufouil, S. Lehericy, M. Chupin, J.-F. Mangin, A. Bouhayia, M. Allard, F. Ricolfi, D. Dubois, M. Paule, B. Martel, F. Cotton, A. Bonafé, S. Chanalet, F. Hugon, F. Bonneville, C. Cognard, F. Chollet, P. Payoux, T. Voisin, S. Peiffer, A. Hitzel, M. Allard, M. Zanca, J. Monteil, J. Darcourt, L. Molinier, H. Derumeaux, N. Costa, C. Vincent, B. Perret, C. Vinel and P. Olivier-Abbal. *Effect of Long-Term Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation with or without Multidomain Intervention on Cognitive Function in Elderly Adults with Memory Complaints (MAPT) : A Randomised, Placebo-Controlled Trial*. *The Lancet Neurology*, vol. 16, no. 5, pages 377–389, May 2017. (Cited on pages 36, 121, 122, and 123.)
- [Apostolova 2006] L. G. Apostolova, R. A. Dutton, I. D. Dinov, K. M. Hayashi, A. W. Toga, J. L. Cummings and P. M. Thompson. *Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Predicted by Hippocampal Atrophy Maps*. *Arch Neurol*, vol. 63, no. 5, page 693, May 2006. (Cited on page 12.)
- [Apostolova 2012] L. G. Apostolova, A. E. Green, S. Babakchanian, K. S. Hwang, Y.-Y. Chou, A. W. Toga and P. M. Thompson. *Hippocampal Atrophy and Ventricular Enlargement in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment (MCI), and Alzheimer Disease*. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, vol. 26, no. 1, pages 17–27, January 2012. (Cited on page 12.)
- [Aschenbrenner 2018] A. J. Aschenbrenner, B. A. Gordon, T. L. Benzinger, J. C. Morris and J. J. Hassenstab. *Influence of Tau PET, Amyloid PET, and Hippocampal Volume on Cognition in Alzheimer Disease*. *Neurology*, vol. 91, no. 9, pages e859–e866, August 2018. (Cited on page 19.)
- [Badhwar 2017] A. Badhwar, A. Tam, C. Dansereau, P. Orban, F. Hoffstaedter and P. Bellec. *Resting-state Network Dysfunction in Alzheimer’s Disease : A Systematic Review and Meta-analysis*. *Alzheimer’s & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, vol. 8, no. 1, pages 73–85, January 2017. (Cited on pages 27 and 29.)
- [Baliyan 2016] V. Baliyan, C. J. Das, R. Sharma and A. K. Gupta. *Diffusion Weighted Imaging : Technique and Applications*. *WJR*, vol. 8, no. 9, page 785, 2016. (Cited on page 14.)
- [Bamidis 2014] P. Bamidis, A. Vivas, C. Styliadis, C. Frantzidis, M. Klados, W. Schlee, A. Siountas and S. Papageorgiou. *A Review of Physical and Cognitive Interventions*

- in Aging*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, vol. 44, pages 206–220, July 2014. (Cited on page 36.)
- [Barnes 2009] J. Barnes, J. W. Bartlett, L. A. van de Pol, C. T. Loy, R. I. Scahill, C. Frost, P. Thompson and N. C. Fox. *A Meta-Analysis of Hippocampal Atrophy Rates in Alzheimer’s Disease*. Neurobiology of Aging, vol. 30, no. 11, pages 1711–1723, November 2009. (Cited on page 12.)
- [Baronnet-Chauvet 2016] F. Baronnet-Chauvet. *IRM Fonctionnelle Au Repos Après Un Accident Ischemique : De La Connectivité Fonctionnelle Au Handicap*. Theses, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, September 2016. (Cited on pages vii and 21.)
- [Bayram 2018] E. Bayram, J. Z. Caldwell and S. J. Banks. *Current Understanding of Magnetic Resonance Imaging Biomarkers and Memory in Alzheimer’s Disease*. Alzheimer’s & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions, vol. 4, no. 1, pages 395–413, January 2018. (Cited on pages 21 and 30.)
- [Behrens 2012] T. E. Behrens and O. Sporns. *Human Connectomics*. Current Opinion in Neurobiology, vol. 22, no. 1, pages 144–153, February 2012. (Cited on page 22.)
- [Betzel 2014] R. F. Betzel, L. Byrge, Y. He, J. Goñi, X.-N. Zuo and O. Sporns. *Changes in Structural and Functional Connectivity among Resting-State Networks across the Human Lifespan*. NeuroImage, vol. 102, pages 345–357, November 2014. (Cited on pages vii and 28.)
- [Bijsterbosch 2017] J. Bijsterbosch. Introduction to resting state fMRI functional connectivity. Oxford Neuroimaging Primers. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom; New York, NY, first edition édition, 2017. (Cited on pages vii, 20, and 26.)
- [Bird 2008] C. M. Bird and N. Burgess. *The Hippocampus and Memory : Insights from Spatial Processing*. Nat Rev Neurosci, vol. 9, no. 3, pages 182–194, March 2008. (Cited on page 12.)
- [Bischoff-Ferrari 2020] H. A. Bischoff-Ferrari, B. Vellas, R. Rizzoli, R. W. Kressig, J. A. P. da Silva, M. Blauth, D. T. Felson, E. V. McCloskey, B. Watzl, L. C. Hofbauer, D. Felsenberg, W. C. Willett, B. Dawson-Hughes, J. E. Manson, U. Siebert, R. Theiler, H. B. Staehelin, C. de Godoi Rezende Costa Molino, P. O. Chocano-Bedoya, L. A. Abderhalden, A. Egli, J. A. Kanis, E. J. Orav and DO-HEALTH Research Group. *Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults : The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial*. JAMA, vol. 324, no. 18, page 1855, November 2020. (Cited on pages 36 and 145.)
- [Biswal 1995] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton and J. S. Hyde. *Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar*

- Mri. Magn. Reson. Med.*, vol. 34, no. 4, pages 537–541, October 1995. (Cited on page 22.)
- [Blautzik 2013] J. Blautzik, D. Keeser, A. Berman, M. Paolini, V. Kirsch, S. Mueller, U. Coates, M. Reiser, S. J. Teipel and T. Meindl. *Long-Term Test-Retest Reliability of Resting-State Networks in Healthy Elderly Subjects and Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment*. *JAD*, vol. 34, no. 3, pages 741–754, March 2013. (Cited on page 30.)
- [Blumenthal 2019] J. A. Blumenthal, P. J. Smith, S. Mabe, A. Hinderliter, P.-H. Lin, L. Liao, K. A. Welsh-Bohmer, J. N. Browndyke, W. E. Kraus, P. M. Doraiswamy, J. R. Burke and A. Sherwood. *Lifestyle and Neurocognition in Older Adults with Cognitive Impairments : A Randomized Trial*. *Neurology*, vol. 92, no. 3, pages e212–e223, January 2019. (Cited on page 37.)
- [Boccardi 2011] M. Boccardi, R. Ganzola, M. Bocchetta, M. Pievani, A. Redolfi, G. Bartzokis, R. Camicioli, J. G. Csernansky, M. J. de Leon, L. deToledo-Morrell, R. J. Killiany, S. Lehericy, J. Pantel, J. C. Pruessner, H. Soininen, C. Watson, S. Duchesne, C. R. Jack Jr and G. B. Frisoni. *Survey of Protocols for the Manual Segmentation of the Hippocampus : Preparatory Steps Towards a Joint EADC-ADNI Harmonized Protocol*. *JAD*, vol. 26, no. s3, pages 61–75, October 2011. (Cited on page 12.)
- [Bolanzadeh 2012] N. Bolanzadeh, J. C. Davis, R. Tam, T. C. Handy and T. Liu-Ambrose. *The Association between Cognitive Function and White Matter Lesion Location in Older Adults : A Systematic Review*. *BMC Neurol*, vol. 12, no. 1, page 126, December 2012. (Cited on page 17.)
- [Boldyrev 2013] A. A. Boldyrev, G. Aldini and W. Derave. *Physiology and Pathophysiology of Carnosine*. *Physiological Reviews*, vol. 93, no. 4, pages 1803–1845, October 2013. (Cited on page 34.)
- [Bos 2016] D. J. Bos, S. J. van Montfort, B. Oranje, S. Durston and P. A. Smeets. *Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Brain Morphology and Function : What Is the Evidence ?* *European Neuropsychopharmacology*, vol. 26, no. 3, pages 546–561, March 2016. (Cited on page 2.)
- [Bosch 2012] B. Bosch, E. M. Arenaza-Urquijo, L. Rami, R. Sala-Llonch, C. Junqué, C. Solé-Padullés, C. Peña-Gómez, N. Bargalló, J. L. Molinuevo and D. Bartrés-Faz. *Multiple DTI Index Analysis in Normal Aging, Amnesic MCI and AD. Relationship with Neuropsychological Performance*. *Neurobiology of Aging*, vol. 33, no. 1, pages 61–74, January 2012. (Cited on page 16.)
- [Braak 1991] H. Braak and E. Braak. *Neuropathological Stageing of Alzheimer-related Changes*. *Acta Neuropathol*, vol. 82, no. 4, pages 239–259, 1991. (Cited on page 19.)

- [Brickman 2013] A. M. Brickman. *Contemplating Alzheimer's Disease and the Contribution of White Matter Hyperintensities*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 13, no. 12, page 415, December 2013. (Cited on page 17.)
- [Brier 2014] M. R. Brier, J. B. Thomas, A. M. Fagan, J. Hassenstab, D. M. Holtzman, T. L. Benzinger, J. C. Morris and B. M. Ances. *Functional Connectivity and Graph Theory in Preclinical Alzheimer's Disease*. *Neurobiology of Aging*, vol. 35, no. 4, pages 757–768, April 2014. (Cited on pages 29 and 143.)
- [Brier 2016] M. R. Brier, B. Gordon, K. Friedrichsen, J. McCarthy, A. Stern, J. Christensen, C. Owen, P. Aldea, Y. Su, J. Hassenstab, N. J. Cairns, D. M. Holtzman, A. M. Fagan, J. C. Morris, T. L. S. Benzinger and B. M. Ances. *Tau and A β Imaging, CSF Measures, and Cognition in Alzheimer's Disease*. *Sci. Transl. Med.*, vol. 8, no. 338, May 2016. (Cited on page 19.)
- [Buckner 2008] R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna and D. L. Schacter. *The Brain's Default Network : Anatomy, Function, and Relevance to Disease*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1124, no. 1, pages 1–38, March 2008. (Cited on pages 23 and 27.)
- [Buimer 2020] E. E. Buimer, P. Pas, R. M. Brouwer, M. Froeling, H. Hoogduin, A. Leemans, P. Luijten, B. J. van Nierop, M. Raemaekers, H. G. Schnack, J. Teeuw, M. Vink, F. Visser, H. E. Hulshoff Pol and R. C. Mandl. *The YOUth Cohort Study : MRI Protocol and Test-Retest Reliability in Adults*. *Developmental Cognitive Neuroscience*, vol. 45, page 100816, October 2020. (Cited on page 30.)
- [Bullmore 2009] E. Bullmore and O. Sporns. *Complex Brain Networks : Graph Theoretical Analysis of Structural and Functional Systems*. *Nat Rev Neurosci*, vol. 10, no. 3, pages 186–198, March 2009. (Cited on pages ix and 27.)
- [Cadore 2015] E. L. Cadore and M. Izquierdo. *Exercise Interventions in Polypathological Aging Patients That Coexist with Diabetes Mellitus : Improving Functional Status and Quality of Life*. *AGE*, vol. 37, no. 3, page 64, June 2015. (Cited on page 32.)
- [Calder 2017] P. C. Calder. *Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes : From Molecules to Man*. *Biochemical Society Transactions*, vol. 45, no. 5, pages 1105–1115, October 2017. (Cited on page 34.)
- [Campbell 2017] A. P. Campbell. *DASH Eating Plan : An Eating Pattern for Diabetes Management*. *Diabetes Spectrum*, vol. 30, no. 2, pages 76–81, May 2017. (Cited on page 35.)
- [Cardebat 1990] D. Cardebat, B. Doyon, M. Puel, P. Goulet and Y. Joannette. *[Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]*. *Acta Neurol Belg*, vol. 90, no. 4, pages 207–217, 1990. (Cited on page 121.)

- [Caruso 2021] G. Caruso, J. Godos, S. Castellano, A. Micek, P. Murabito, F. Galvano, R. Ferri, G. Grosso and F. Caraci. *The Therapeutic Potential of Carnosine/Anserine Supplementation against Cognitive Decline : A Systematic Review with Meta-Analysis*. *Biomedicines*, vol. 9, no. 3, page 253, March 2021. (Cited on page 36.)
- [Chang 2020] Y. Chang, C. Li, H. Yang, Y. Wu, B. Xu, J. Zhang and R. Wang. *¹⁸F-Florbetaben Amyloid PET Imaging : A Chinese Study in Cognitive Normal Controls, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease Patients*. *Front. Neurosci.*, vol. 14, page 745, July 2020. (Cited on pages vii and 18.)
- [Chhetri 2018] J. K. Chhetri, P. de Souto Barreto, C. Cantet, K. Pothier, M. Cesari, S. Andrieu, N. Coley and B. Vellas. *Effects of a 3-Year Multi-Domain Intervention with or without Omega-3 Supplementation on Cognitive Functions in Older Subjects with Increased CAIDE Dementia Scores*. *JAD*, vol. 64, no. 1, pages 71–78, June 2018. (Cited on pages 123, 144, and 145.)
- [Cho 2016] H. Cho, J. Y. Choi, M. S. Hwang, Y. J. Kim, H. M. Lee, H. S. Lee, J. H. Lee, Y. H. Ryu, M. S. Lee and C. H. Lyoo. *In Vivo Cortical Spreading Pattern of Tau and Amyloid in the Alzheimer Disease Spectrum : Tau and Amyloid in AD*. *Ann Neurol.*, vol. 80, no. 2, pages 247–258, August 2016. (Cited on page 19.)
- [Cho 2019] H. Cho, J. Y. Choi, H. S. Lee, J. H. Lee, Y. H. Ryu, M. S. Lee, C. R. Jack and C. H. Lyoo. *Progressive Tau Accumulation in Alzheimer Disease : 2-Year Follow-up Study*. *J Nucl Med*, vol. 60, no. 11, pages 1611–1621, November 2019. (Cited on page 19.)
- [Choe 2015] A. S. Choe, C. K. Jones, S. E. Joel, J. Muschelli, V. Belegu, B. S. Caffo, M. A. Lindquist, P. C. M. van Zijl and J. J. Pekar. *Reproducibility and Temporal Structure in Weekly Resting-State fMRI over a Period of 3.5 Years*. *PLoS ONE*, vol. 10, no. 10, page e0140134, October 2015. (Cited on page 30.)
- [Clare 2004] L. Clare and R. T. Woods. *Cognitive Training and Cognitive Rehabilitation for People with Early-Stage Alzheimer's Disease : A Review*. *Neuropsychological Rehabilitation*, vol. 14, no. 4, pages 385–401, September 2004. (Cited on page 33.)
- [Coelho 2014] F. G. d. M. Coelho, T. M. Vital, A. M. Stein, F. J. Arantes, A. V. Rueda, R. Camarini, E. Teodorov and R. F. Santos-Galduróz. *Acute Aerobic Exercise Increases Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer's Disease*. *JAD*, vol. 39, no. 2, pages 401–408, January 2014. (Cited on page 32.)
- [Colbert 2004] L. H. Colbert, M. Visser, E. M. Simonsick, R. P. Tracy, A. B. Newman, S. B. Kritchevsky, M. Pahor, D. R. Taaffe, J. Brach, S. Rubin and T. B. Harris. *Physical Activity, Exercise, and Inflammatory Markers in Older Adults : Findings from The Health, Aging and Body Composition Study : PHYSICAL ACTIVITY, EXERCISE, AND INFLAMMATION*. *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 52, no. 7, pages 1098–1104, July 2004. (Cited on page 32.)

- [Coley 2018] N. Coley, R. Raman, M. C. Donohue, P. S. Aisen, B. Vellas and S. Andrieu. *Defining the Optimal Target Population for Trials of Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Using the Erythrocyte Omega-3 Index : A Step Towards Personalized Prevention of Cognitive Decline ?* J Nutr Health Aging, vol. 22, no. 8, pages 982–998, 2018. (Cited on page 145.)
- [Coley 2020] N. Coley, M. P. Hoevenaar-Blom, J.-W. Dalen, E. P. Moll van Charante, M. Kivipelto, H. Soininen, S. Andrieu, E. Richard and PRODEMOS consortium, the preDIVA study group, the MAPT/DSA group, and the HATICE consortium. *Dementia Risk Scores as Surrogate Outcomes for Lifestyle-based Multidomain Prevention Trials—Rationale, Preliminary Evidence and Challenges*. Alzheimer’s & Dementia, vol. 16, no. 12, pages 1674–1685, December 2020. (Cited on pages 2, 123, 145, and 146.)
- [Colovati 2021] M. Colovati, I. Novais, M. Zampol, G. Mendes, M. Cernach and A. Zanescio. *Interaction between Physical Exercise and APOE Gene Polymorphism on Cognitive Function in Older People*. Braz J Med Biol Res, vol. 54, no. 2, page e10098, 2021. (Cited on page 37.)
- [Cotman 2007] C. W. Cotman, N. C. Berchtold and L.-A. Christie. *Exercise Builds Brain Health : Key Roles of Growth Factor Cascades and Inflammation*. Trends in Neurosciences, vol. 30, no. 9, pages 464–472, September 2007. (Cited on page 32.)
- [Coutu 2014] J.-P. Coutu, J. J. Chen, H. D. Rosas and D. H. Salat. *Non-Gaussian Water Diffusion in Aging White Matter*. Neurobiology of Aging, vol. 35, no. 6, pages 1412–1421, June 2014. (Cited on page 16.)
- [Damoiseaux 2006] J. S. Damoiseaux, S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith and C. F. Beckmann. *Consistent Resting-State Networks across Healthy Subjects*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 103, no. 37, pages 13848–13853, September 2006. (Cited on page 23.)
- [Damoiseaux 2012] J. S. Damoiseaux, K. E. Prater, B. L. Miller and M. D. Greicius. *Functional Connectivity Tracks Clinical Deterioration in Alzheimer’s Disease*. Neurobiology of Aging, vol. 33, no. 4, pages 828.e19–828.e30, April 2012. (Cited on page 30.)
- [Dauvilliers 2021] Y. Dauvilliers. *Hypocretin/Orexin, Sleep and Alzheimer’s Disease*. In M. A. Steiner, M. Yanagisawa and M. Clozel, editors, Frontiers of Neurology and Neuroscience, volume 45, pages 139–149. S. Karger AG, 2021. (Cited on page 5.)
- [Davachi 2003] L. Davachi, J. P. Mitchell and A. D. Wagner. *Multiple Routes to Memory : Distinct Medial Temporal Lobe Processes Build Item and Source Memories*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 100, no. 4, pages 2157–2162, February 2003. (Cited on page 3.)

- [Davachi 2006] L. Davachi. *Item, Context and Relational Episodic Encoding in Humans*. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 16, no. 6, pages 693–700, December 2006. (Cited on page 3.)
- [Davis 2015] C. Davis, J. Bryan, J. Hodgson and K. Murphy. *Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review*. *Nutrients*, vol. 7, no. 11, pages 9139–9153, November 2015. (Cited on pages 34 and 35.)
- [De la Rosa 2019] A. De la Rosa, E. Solana, R. Corpas, D. Bartrés-Faz, M. Pallàs, J. Vina, C. Sanfeliu and M. C. Gomez-Cabrera. *Long-Term Exercise Training Improves Memory in Middle-Aged Men and Modulates Peripheral Levels of BDNF and Catepsin B*. *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, page 3337, December 2019. (Cited on page 32.)
- [de Leeuw 2001] F.-E. de Leeuw. *Prevalence of Cerebral White Matter Lesions in Elderly People : A Population Based Magnetic Resonance Imaging Study. The Rotterdam Scan Study*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 70, no. 1, pages 9–14, January 2001. (Cited on page 17.)
- [de Leon 2001] M. J. de Leon, A. Convit, O. T. Wolf, C. Y. Tarshish, S. DeSanti, H. Rusinek, W. Tsui, E. Kandil, A. J. Scherer, A. Roche, A. Imossi, E. Thorn, M. Bobinski, C. Caraos, P. Lesbre, D. Schlyer, J. Poirier, B. Reisberg and J. Fowler. *Prediction of Cognitive Decline in Normal Elderly Subjects with 2-[¹⁸F]Fluoro-2-Deoxy-D -Glucose/Positron-Emission Tomography (FDG/PET)*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 98, no. 19, pages 10966–10971, September 2001. (Cited on page 17.)
- [de Paula 2009] V. d. J. R. de Paula, F. M. Guimarães, B. S. Diniz and O. V. Forlenza. *Neurobiological Pathways to Alzheimer’s Disease : Amyloid-beta, TAU Protein or Both ?* *Dement. neuropsychol.*, vol. 3, no. 3, pages 188–194, September 2009. (Cited on page 5.)
- [De Santi 2001] S. De Santi, M. J. de Leon, H. Rusinek, A. Convit, C. Y. Tarshish, A. Roche, W. H. Tsui, E. Kandil, M. Boppana, K. Daisley, G. J. Wang, D. Schlyer and J. Fowler. *Hippocampal Formation Glucose Metabolism and Volume Losses in MCI and AD*. *Neurobiology of Aging*, vol. 22, no. 4, pages 529–539, July 2001. (Cited on page 17.)
- [de Souto Barreto 2018] P. de Souto Barreto, Y. Rolland, M. Maltais and B. Vellas. *Associations of Multidomain Lifestyle Intervention with Frailty : Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial*. *The American Journal of Medicine*, vol. 131, no. 11, pages 1382.e7–1382.e13, November 2018. (Cited on page 123.)
- [delEtoile 2017] J. delEtoile and H. Adeli. *Graph Theory and Brain Connectivity in Alzheimer’s Disease*. *Neuroscientist*, vol. 23, no. 6, pages 616–626, December 2017. (Cited on page 28.)
- [Delrieu 2019] J. Delrieu, P. Payoux, I. Carrié, C. Cantet, M. Weiner, B. Vellas and S. Andrieu. *Multidomain Intervention and/or Omega-3 in Nondemented Elderly Subjects*

- According to Amyloid Status*. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 15, no. 11, pages 1392–1401, November 2019. (Cited on pages 123, 144, and 145.)
- [Delrieu 2020] J. Delrieu, T. Voisin, L. Saint-Aubert, I. Carrie, C. Cantet, B. Vellas, P. Payoux and S. Andrieu. *The Impact of a Multi-Domain Intervention on Cerebral Glucose Metabolism : Analysis from the Randomized Ancillary FDG PET MAPT Trial*. *Alz Res Therapy*, vol. 12, no. 1, page 134, December 2020. (Cited on pages 123 and 145.)
- [Dhillon 2021] S. Dhillon. *Correction to : Aducanumab : First Approval*. *Drugs*, vol. 81, no. 14, pages 1701–1701, September 2021. (Cited on page 1.)
- [Dickerson 2005] B. C. Dickerson, D. H. Salat, D. N. Greve, E. F. Chua, E. Rand-Giovannetti, D. M. Rentz, L. Bertram, K. Mullin, R. E. Tanzi, D. Blacker, M. S. Albert and R. A. Sperling. *Increased Hippocampal Activation in Mild Cognitive Impairment Compared to Normal Aging and AD*. *Neurology*, vol. 65, no. 3, pages 404–411, August 2005. (Cited on page 21.)
- [Dickerson 2008] B. C. Dickerson and R. A. Sperling. *Functional Abnormalities of the Medial Temporal Lobe Memory System in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease : Insights from Functional MRI Studies*. *Neuropsychologia*, vol. 46, no. 6, pages 1624–1635, May 2008. (Cited on page 21.)
- [Domingos 2021] C. Domingos, J. Pêgo and N. Santos. *Effects of Physical Activity on Brain Function and Structure in Older Adults : A Systematic Review*. *Behavioural Brain Research*, vol. 402, page 113061, March 2021. (Cited on pages 32 and 38.)
- [Doucet 2011] G. Doucet, M. Naveau, L. Petit, N. Delcroix, L. Zago, F. Crivello, G. Jobard, N. Tzourio-Mazoyer, B. Mazoyer, E. Mellet and M. Joliot. *Brain Activity at Rest : A Multiscale Hierarchical Functional Organization*. *Journal of Neurophysiology*, vol. 105, no. 6, pages 2753–2763, June 2011. (Cited on page 23.)
- [Doucet 2019] G. E. Doucet, W. H. Lee and S. Frangou. *Evaluation of the Spatial Variability in the Major Resting-state Networks across Human Brain Functional Atlases*. *Hum Brain Mapp*, vol. 40, no. 15, pages 4577–4587, October 2019. (Cited on pages vii, 23, and 26.)
- [Duara 2010] R. Duara, D. A. Loewenstein, M. T. Greig-Custo, A. Raj, W. Barker, E. Potter, E. Schofield, B. Small, J. Schinka, Y. Wu and H. Potter. *Diagnosis and Staging of Mild Cognitive Impairment, Using a Modification of the Clinical Dementia Rating Scale : The mCDR*. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 25, no. 3, pages 282–289, March 2010. (Cited on page 8.)
- [Dubois 2007] B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova, S. T. DeKosky, P. Barberger-Gateau, J. Cummings, A. Delacourte, D. Galasko, S. Gauthier, G. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, Y. Stern, P. J. Visser and P. Scheltens. *Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease :*

- Revising the NINCDS–ADRDA Criteria.* The Lancet Neurology, vol. 6, no. 8, pages 734–746, August 2007. (Cited on page 8.)
- [Dubois 2019] B. Dubois. Alzheimer : la vérité sur la maladie du siècle. Bernard Grasset, Paris, 2019. (Cited on page 3.)
- [Dubois 2021] B. Dubois, N. Villain, G. B. Frisoni, G. D. Rabinovici, M. Sabbagh, S. Cappa, A. Bejanin, S. Bombois, S. Epelbaum, M. Teichmann, M.-O. Habert, A. Nordberg, K. Blennow, D. Galasko, Y. Stern, C. C. Rowe, S. Salloway, L. S. Schneider, J. L. Cummings and H. H. Feldman. *Clinical Diagnosis of Alzheimer’s Disease : Recommendations of the International Working Group.* The Lancet Neurology, vol. 20, no. 6, pages 484–496, June 2021. (Cited on pages 4, 5, and 9.)
- [Duong 2017] S. Duong, T. Patel and F. Chang. *Dementia : What Pharmacists Need to Know.* Can Pharm J, vol. 150, no. 2, pages 118–129, March 2017. (Cited on page 1.)
- [Duyckaerts 2009] C. Duyckaerts, B. Delatour and M.-C. Potier. *Classification and Basic Pathology of Alzheimer Disease.* Acta Neuropathol, vol. 118, no. 1, pages 5–36, July 2009. (Cited on page 4.)
- [Eichenbaum 2004] H. Eichenbaum. *Hippocampus.* Neuron, vol. 44, no. 1, pages 109–120, September 2004. (Cited on page 3.)
- [Ellenbroek 2016] B. Ellenbroek and J. Youn. *Schizophrenia.* In Gene-Environment Interactions in Psychiatry, pages 289–322. Elsevier, 2016. (Cited on page 22.)
- [EPD Study Group 2019] EPD Study Group, E. Iuliano, A. di Cagno, A. Cristofano, A. Angiolillo, R. D’Aversa, S. Ciccotelli, G. Corbi, G. Fiorilli, G. Calcagno and A. Di Costanzo. *Physical Exercise for Prevention of Dementia (EPD) Study : Background, Design and Methods.* BMC Public Health, vol. 19, no. 1, page 659, December 2019. (Cited on page 32.)
- [Erickson 2011] K. I. Erickson, M. W. Voss, R. S. Prakash, C. Basak, A. Szabo, L. Chaddock, J. S. Kim, S. Heo, H. Alves, S. M. White, T. R. Wojcicki, E. Mailey, V. J. Vieira, S. A. Martin, B. D. Pence, J. A. Woods, E. McAuley and A. F. Kramer. *Exercise Training Increases Size of Hippocampus and Improves Memory.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 108, no. 7, pages 3017–3022, February 2011. (Cited on page 32.)
- [Erickson 2012] K. I. Erickson, D. L. Miller and K. A. Roecklein. *The Aging Hippocampus : Interactions between Exercise, Depression, and BDNF.* Neuroscientist, vol. 18, no. 1, pages 82–97, February 2012. (Cited on page 32.)
- [Espeland 2016] M. A. Espeland, K. Lipska, M. E. Miller, J. Rushing, R. A. Cohen, J. Verghese, M. M. McDermott, A. C. King, E. S. Strotmeyer, S. N. Blair, M. Pahor, K. Reid, J. Demons, S. B. Kritchevsky and for the LIFE Study Investigators. *Effects of Physical Activity Intervention on Physical and Cognitive Function in Sedentary Adults With and Without Diabetes.* GERONA, page glw179, September 2016. (Cited on page 145.)

- [Evans 2010] M. C. Evans, J. Barnes, C. Nielsen, L. G. Kim, S. L. Clegg, M. Blair, K. K. Leung, A. Douiri, R. G. Boyes, S. Ourselin, N. C. Fox and Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. *Volume Changes in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment : Cognitive Associations*. Eur Radiol, vol. 20, no. 3, pages 674–682, March 2010. (Cited on page 13.)
- [Eyler 2019] L. T. Eyler, J. A. Elman, S. N. Hatton, S. Gough, A. K. Mischel, D. J. Hagler, C. E. Franz, A. Docherty, C. Fennema-Notestine, N. Gillespie, D. Gustavson, M. J. Lyons, M. C. Neale, M. S. Panizzon, A. M. Dale and W. S. Kremen. *Resting State Abnormalities of the Default Mode Network in Mild Cognitive Impairment : A Systematic Review and Meta-Analysis*. JAD, vol. 70, no. 1, pages 107–120, July 2019. (Cited on page 30.)
- [Fazekas 1987] F. Fazekas, J. Chawluk, A. Alavi, H. Hurtig and R. Zimmerman. *MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s Dementia and Normal Aging*. American Journal of Roentgenology, vol. 149, no. 2, pages 351–356, August 1987. (Cited on page 16.)
- [Ferreira 2019] D. Ferreira, J. B. Pereira, G. Volpe and E. Westman. *Subtypes of Alzheimer’s Disease Display Distinct Network Abnormalities Extending Beyond Their Pattern of Brain Atrophy*. Front. Neurol., vol. 10, page 524, May 2019. (Cited on pages vii and 13.)
- [Filippi 2019] M. Filippi, E. G. Spinelli, C. Cividini and F. Agosta. *Resting State Dynamic Functional Connectivity in Neurodegenerative Conditions : A Review of Magnetic Resonance Imaging Findings*. Front. Neurosci., vol. 13, page 657, June 2019. (Cited on page 27.)
- [Filippi 2020] M. Filippi, E. Sarasso, N. Piramide, T. Stojkovic, I. Stankovic, S. Basaia, A. Fontana, A. Tomic, V. Markovic, E. Stefanova, V. S. Kostic and F. Agosta. *Progressive Brain Atrophy and Clinical Evolution in Parkinson’s Disease*. NeuroImage : Clinical, vol. 28, page 102374, 2020. (Cited on page 12.)
- [Fjell 2009] A. Fjell, I. Amlie, L. Westlye and K. Walhovd. *Mini-Mental State Examination Is Sensitive to Brain Atrophy in Alzheimer’s Disease*. Dement Geriatr Cogn Disord, vol. 28, no. 3, pages 252–258, 2009. (Cited on page 12.)
- [Fleisher 2011] A. S. Fleisher. *Using Positron Emission Tomography and Florbetapir F 18 to Image Cortical Amyloid in Patients With Mild Cognitive Impairment or Dementia Due to Alzheimer Disease*. Arch Neurol, vol. 68, no. 11, page 1404, November 2011. (Cited on page 122.)
- [Folstein 1975] M. F. Folstein, S. E. Folstein and P. R. McHugh. *“Mini-mental State”*. Journal of Psychiatric Research, vol. 12, no. 3, pages 189–198, November 1975. (Cited on pages 8, 121, and 122.)
- [Fried 2001] L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston, A. B. Newman, C. Hirsch, J. Gottdiener, T. Seeman, R. Tracy, W. J. Kop, G. Burke and M. A. McBurnie. *Frailty in*

- Older Adults : Evidence for a Phenotype*. The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences, vol. 56, no. 3, pages M146–M157, March 2001. (Cited on pages ix and 124.)
- [Fried 2004] L. P. Fried, L. Ferrucci, J. Darer, J. D. Williamson and G. Anderson. *Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity : Implications for Improved Targeting and Care*. The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences, vol. 59, no. 3, pages M255–M263, March 2004. (Cited on pages 122 and 123.)
- [Friedman 2012] T. W. Friedman, G. W. Yelland and S. R. Robinson. *Subtle Cognitive Impairment in Elders with Mini-Mental State Examination Scores within the ‘Normal’ Range : Subtle Cognitive Impairment in ‘Normal’ Elders*. Int J Geriatr Psychiatry, vol. 27, no. 5, pages 463–471, May 2012. (Cited on page 8.)
- [Frisoni 2022] G. B. Frisoni, D. Altomare, D. R. Thal, F. Ribaldi, R. van der Kant, R. Ossenkoppele, K. Blennow, J. Cummings, C. van Duijn, P. M. Nilsson, P.-Y. Dietrich, P. Scheltens and B. Dubois. *The Probabilistic Model of Alzheimer Disease : The Amyloid Hypothesis Revised*. Nat Rev Neurosci, vol. 23, no. 1, pages 53–66, January 2022. (Cited on page 5.)
- [Friston 2003] K. Friston, L. Harrison and W. Penny. *Dynamic Causal Modelling*. NeuroImage, vol. 19, no. 4, pages 1273–1302, August 2003. (Cited on page 27.)
- [Galasko 2006] D. Galasko, D. A. Bennett, M. Sano, D. Marson, J. Kaye and S. D. Edland. *ADCS Prevention Instrument Project : Assessment of Instrumental Activities of Daily Living for Community-dwelling Elderly Individuals in Dementia Prevention Clinical Trials*. Alzheimer Disease & Associated Disorders, vol. 20, no. Supplement 3, pages S152–S169, October 2006. (Cited on page 121.)
- [García-Casal 2017] J. A. García-Casal, A. Loizeau, E. Csipke, M. Franco-Martín, M. V. Perea-Bartolomé and M. Orrell. *Computer-Based Cognitive Interventions for People Living with Dementia : A Systematic Literature Review and Meta-Analysis*. Aging & Mental Health, vol. 21, no. 5, pages 454–467, May 2017. (Cited on page 34.)
- [García-Casares 2021] N. García-Casares, P. Gallego Fuentes, M. Á. Barbancho, R. López-Gigosos, A. García-Rodríguez and M. Gutiérrez-Bedmar. *Alzheimer’s Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis*. JCM, vol. 10, no. 20, page 4642, October 2021. (Cited on page 36.)
- [Garnier-Crussard 2020] A. Garnier-Crussard, S. Bougacha, M. Wirth, C. André, M. Delarue, B. Landeau, F. Mézenge, E. Kuhn, J. Gonneaud, A. Chocat, A. Quillard, E. Ferrand-Devouge, V. de La Sayette, D. Vivien, P. Krolak-Salmon and G. Chételat. *White Matter Hyperintensities across the Adult Lifespan : Relation to Age, A β*

- Load, and Cognition*. *Alz Res Therapy*, vol. 12, no. 1, page 127, December 2020. (Cited on page 17.)
- [Geerligs 2015] L. Geerligs, R. J. Renken, E. Saliassi, N. M. Maurits and M. M. Lorist. *A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity*. *Cerebral Cortex*, vol. 25, no. 7, pages 1987–1999, July 2015. (Cited on pages ix, 27, and 28.)
- [Georges 2020] J. Georges, C. Bintener and O. Miller. *Dementia in Europe Yearbook 2019 : Estimating the Prevalence of Dementia in Europe*. Technical report, Alzheimer Europe, January 2020. (Cited on page 1.)
- [Gil Martínez 2022] V. Gil Martínez, A. Avedillo Salas and S. Santander Ballestín. *Vitamin Supplementation and Dementia : A Systematic Review*. *Nutrients*, vol. 14, no. 5, page 1033, February 2022. (Cited on page 36.)
- [Grady 2016] C. Grady, S. Sarraf, C. Saverino and K. Campbell. *Age Differences in the Functional Interactions among the Default, Frontoparietal Control, and Dorsal Attention Networks*. *Neurobiology of Aging*, vol. 41, pages 159–172, May 2016. (Cited on page 28.)
- [Greicius 2004] M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss and V. Menon. *Default-Mode Network Activity Distinguishes Alzheimer’s Disease from Healthy Aging : Evidence from Functional MRI*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 13, pages 4637–4642, March 2004. (Cited on page 30.)
- [Grober 1988] E. Grober, H. Buschke, H. Crystal, S. Bang and R. Dresner. *Screening for Dementia by Memory Testing*. *Neurology*, vol. 38, no. 6, pages 900–900, June 1988. (Cited on page 121.)
- [Guarino 2019] A. Guarino, F. Favieri, I. Boncompagni, F. Agostini, M. Cantone and M. Casagrande. *Executive Functions in Alzheimer Disease : A Systematic Review*. *Front. Aging Neurosci.*, vol. 10, page 437, January 2019. (Cited on page 3.)
- [Guerra-Carrillo 2014] B. Guerra-Carrillo, A. P. Mackey and S. A. Bunge. *Resting-State fMRI : A Window into Human Brain Plasticity*. *Neuroscientist*, vol. 20, no. 5, pages 522–533, October 2014. (Cited on page 27.)
- [Guo 2012] C. C. Guo, F. Kurth, J. Zhou, E. A. Mayer, S. B. Eickhoff, J. H. Kramer and W. W. Seeley. *One-Year Test–Retest Reliability of Intrinsic Connectivity Network fMRI in Older Adults*. *NeuroImage*, vol. 61, no. 4, pages 1471–1483, July 2012. (Cited on page 30.)
- [Guralnik 2000] J. M. Guralnik, L. Ferrucci, C. F. Pieper, S. G. Leveille, K. S. Markides, G. V. Ostir, S. Studenski, L. F. Berkman and R. B. Wallace. *Lower Extremity Function and Subsequent Disability : Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery*. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 55, no. 4, pages M221–M231, April 2000. (Cited on page 121.)

- [Gutierrez 2021] L. Gutierrez, A. Folch, M. Rojas, J. L. Cantero, M. Atienza, J. Folch, A. Camins, A. Ruiz, C. Papandreou and M. Bulló. *Effects of Nutrition on Cognitive Function in Adults with or without Cognitive Impairment : A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials*. *Nutrients*, vol. 13, no. 11, page 3728, October 2021. (Cited on pages 34, 36, and 37.)
- [Haeger 2019] A. Haeger, A. S. Costa, J. B. Schulz and K. Reetz. *Cerebral Changes Improved by Physical Activity during Cognitive Decline : A Systematic Review on MRI Studies*. *NeuroImage : Clinical*, vol. 23, page 101933, 2019. (Cited on pages 2 and 38.)
- [Hafez 2021] S. Hafez, Z. Eid, S. Alabasi, Y. Darwiche, S. Channaoui and D. C. Hess. *Mechanisms of Preconditioning Exercise-Induced Neurovascular Protection in Stroke*. *J Stroke*, vol. 23, no. 3, pages 312–326, September 2021. (Cited on page 32.)
- [Hafkemeijer 2012] A. Hafkemeijer, J. van der Grond and S. A. Rombouts. *Imaging the Default Mode Network in Aging and Dementia*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1822, no. 3, pages 431–441, March 2012. (Cited on page 28.)
- [Hafkemeijer 2013] A. Hafkemeijer, I. Altmann-Schneider, A. M. Oleksik, L. van de Wiel, H. A. M. Middelkoop, M. A. van Buchem, J. van der Grond and S. A. R. B. Rombouts. *Increased Functional Connectivity and Brain Atrophy in Elderly with Subjective Memory Complaints*. *Brain Connect*, vol. 3, no. 4, pages 353–362, 2013. (Cited on page 29.)
- [Hardy-Sosa 2022] A. Hardy-Sosa, K. León-Arcia, J. J. Llibre-Guerra, J. Berlanga-Acosta, S. d. l. C. Baez, G. Guillen-Nieto and P. A. Valdes-Sosa. *Diagnostic Accuracy of Blood-Based Biomarker Panels : A Systematic Review*. *Front. Aging Neurosci.*, vol. 14, page 683689, March 2022. (Cited on page 145.)
- [Hardy 1992] J. A. Hardy and G. A. Higgins. *Alzheimer's Disease : The Amyloid Cascade Hypothesis*. *Science*, vol. 256, no. 5054, pages 184–185, April 1992. (Cited on pages 1 and 5.)
- [Hatashita 2017] S. Hatashita and D. Wakebe. *Amyloid- β Deposition and Long-Term Progression in Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease Defined with Amyloid PET Imaging*. *JAD*, vol. 57, no. 3, pages 765–773, April 2017. (Cited on page 18.)
- [Henneman 2009] W. Henneman, J. D. Sluimer, J. Barnes, W. M. van der Flier, I. C. Sluimer, N. C. Fox, P. Scheltens, H. Vrenken and F. Barkhof. *Hippocampal Atrophy Rates in Alzheimer Disease : Added Value over Whole Brain Volume Measures*. *Neurology*, vol. 72, no. 11, pages 999–1007, March 2009. (Cited on page 12.)
- [Herholz 2010] K. Herholz. *Cerebral Glucose Metabolism in Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease*. *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 10, no. 11, pages 1667–1673, November 2010. (Cited on page 17.)

- [Hill 2017] N. T. Hill, L. Mowszowski, S. L. Naismith, V. L. Chadwick, M. Valenzuela and A. Lampit. *Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia : A Systematic Review and Meta-Analysis*. *AJP*, vol. 174, no. 4, pages 329–340, April 2017. (Cited on page 34.)
- [Hipkiss 2007] A. R. Hipkiss. *Could Carnosine or Related Structures Suppress Alzheimer’s Disease ?* *JAD*, vol. 11, no. 2, pages 229–240, May 2007. (Cited on page 34.)
- [Hjorth 2013] E. Hjorth, M. Zhu, V. C. Toro, I. Vedin, J. Palmblad, T. Cederholm, Y. Freund-Levi, G. Faxen-Irving, L.-O. Wahlund, H. Basun, M. Eriksdotter and M. Schultzberg. *Omega-3 Fatty Acids Enhance Phagocytosis of Alzheimer’s Disease-Related Amyloid- β_{42} by Human Microglia and Decrease Inflammatory Markers*. *JAD*, vol. 35, no. 4, pages 697–713, May 2013. (Cited on page 34.)
- [Hohenfeld 2018] C. Hohenfeld, C. J. Werner and K. Reetz. *Resting-State Connectivity in Neurodegenerative Disorders : Is There Potential for an Imaging Biomarker ?* *NeuroImage : Clinical*, vol. 18, pages 849–870, 2018. (Cited on pages vii, 23, 24, and 30.)
- [Holdsworth 2019] S. J. Holdsworth, R. O’Halloran and K. Setsompop. *The Quest for High Spatial Resolution Diffusion-weighted Imaging of the Human Brain in Vivo*. *NMR in Biomedicine*, vol. 32, no. 4, April 2019. (Cited on page 14.)
- [Hooper 2017] C. Hooper, P. De Souto Barreto, N. Coley, C. Cantet, M. Cesari, S. Andrieu and B. Vellas. *Cognitive Changes with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Demented Older Adults with Low Omega-3 Index*. *J Nutr Health Aging*, vol. 21, no. 9, pages 988–993, 2017. (Cited on pages 123 and 145.)
- [Hooper 2020] C. Hooper, N. Coley, P. De Souto Barreto, P. Payoux, A. Salabert, S. Andrieu, M. Weiner and B. Vellas. *CORTICAL B-AMYLOID IN OLDER ADULTS IS ASSOCIATED WITH MULTIDOMAIN INTERVENTIONS WITH AND WITHOUT OMEGA 3 POLYUNSATURATED FATTY ACID SUPPLEMENTATION*. *J Prev Alz Dis*, pages 1–7, 2020. (Cited on pages 123 and 145.)
- [Hu 2018] J. Hu, J. Jia, Y. Zhang, R. Miao, X. Huo and F. Ma. *Effects of Vitamin D₃ Supplementation on Cognition and Blood Lipids : A 12-Month Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 89, no. 12, pages 1341–1347, December 2018. (Cited on page 37.)
- [Hu 2021] H.-Y. Hu, Y.-N. Ou, X.-N. Shen, Y. Qu, Y.-H. Ma, Z.-T. Wang, Q. Dong, L. Tan and J.-T. Yu. *White Matter Hyperintensities and Risks of Cognitive Impairment and Dementia : A Systematic Review and Meta-Analysis of 36 Prospective Studies*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 120, pages 16–27, January 2021. (Cited on page 17.)
- [Huang 2016] W.-J. Huang, X. Zhang and W.-W. Chen. *Role of Oxidative Stress in Alzheimer’s Disease*. *Biomedical Reports*, vol. 4, no. 5, pages 519–522, May 2016. (Cited on page 5.)

- [Huang 2020] L.-K. Huang, S.-P. Chao and C.-J. Hu. *Clinical Trials of New Drugs for Alzheimer Disease*. J Biomed Sci, vol. 27, no. 1, page 18, December 2020. (Cited on page 1.)
- [Hughes 1982] C. P. Hughes, L. Berg, W. Danziger, L. A. Coben and R. L. Martin. *A New Clinical Scale for the Staging of Dementia*. Br J Psychiatry, vol. 140, no. 6, pages 566–572, June 1982. (Cited on page 8.)
- [Huntley 2015] J. D. Huntley, R. L. Gould, K. Liu, M. Smith and R. J. Howard. *Do Cognitive Interventions Improve General Cognition in Dementia? A Meta-Analysis and Meta-Regression*. BMJ Open, vol. 5, no. 4, pages e005247–e005247, April 2015. (Cited on page 38.)
- [Iturria-Medina 2016] Y. Iturria-Medina, R. C. Sotero, P. J. Toussaint, J. M. Mateos-Pérez, A. C. Evans and Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. *Early Role of Vascular Dysregulation on Late-Onset Alzheimer’s Disease Based on Multifactorial Data-Driven Analysis*. Nat Commun, vol. 7, page 11934, June 2016. (Cited on page 147.)
- [Jack 2002] C. R. Jack, D. W. Dickson, J. E. Parisi, Y. C. Xu, R. H. Cha, P. C. O’Brien, S. D. Edland, G. E. Smith, B. F. Boeve, E. G. Tangalos, E. Kokmen and R. C. Petersen. *Antemortem MRI Findings Correlate with Hippocampal Neuropathology in Typical Aging and Dementia*. Neurology, vol. 58, no. 5, pages 750–757, March 2002. (Cited on page 12.)
- [Jack 2010] C. R. Jack, D. S. Knopman, W. J. Jagust, L. M. Shaw, P. S. Aisen, M. W. Weiner, R. C. Petersen and J. Q. Trojanowski. *Hypothetical Model of Dynamic Biomarkers of the Alzheimer’s Pathological Cascade*. The Lancet Neurology, vol. 9, no. 1, pages 119–128, January 2010. (Cited on page 19.)
- [Jack 2013] C. R. Jack, D. S. Knopman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, M. W. Weiner, P. S. Aisen, L. M. Shaw, P. Vemuri, H. J. Wiste, S. D. Weigand, T. G. Lesnick, V. S. Pankratz, M. C. Donohue and J. Q. Trojanowski. *Tracking Pathophysiological Processes in Alzheimer’s Disease : An Updated Hypothetical Model of Dynamic Biomarkers*. The Lancet Neurology, vol. 12, no. 2, pages 207–216, February 2013. (Cited on pages vii, 9, 10, and 147.)
- [Jack 2018] C. R. Jack, D. A. Bennett, K. Blennow, M. C. Carrillo, B. Dunn, S. B. Haeblerlein, D. M. Holtzman, W. Jagust, F. Jessen, J. Karlawish, E. Liu, J. L. Molinuevo, T. Montine, C. Phelps, K. P. Rankin, C. C. Rowe, P. Scheltens, E. Siemers, H. M. Snyder, R. Sperling and Contributors. *NIA-AA Research Framework : Toward a Biological Definition of Alzheimer’s Disease*. Alzheimers Dement, vol. 14, no. 4, pages 535–562, April 2018. (Cited on pages ix, 9, 10, and 11.)
- [Jagust 2006] W. Jagust, A. Gitcho, F. Sun, B. Kuczynski, D. Mungas and M. Haan. *Brain Imaging Evidence of Preclinical Alzheimer’s Disease in Normal Aging*. Ann Neurol., vol. 59, no. 4, pages 673–681, April 2006. (Cited on page 17.)

- [Jansen 2015] W. J. Jansen, R. Ossenkoppele, D. L. Knol, B. M. Tijms, P. Scheltens, F. R. J. Verhey, P. J. Visser, P. Aalten, D. Aarsland, D. Alcolea, M. Alexander, I. S. Almdahl, S. E. Arnold, I. Baldeiras, H. Barthel, B. N. M. van Berckel, K. Bibeau, K. Blennow, D. J. Brooks, M. A. van Buchem, V. Camus, E. Cavedo, K. Chen, G. Chetelat, A. D. Cohen, A. Drzezga, S. Engelborghs, A. M. Fagan, T. Fladby, A. S. Fleisher, W. M. van der Flier, L. Ford, S. Forster, J. Fortea, N. Foskett, K. S. Frederiksen, Y. Freund-Levi, G. B. Frisoni, L. Froelich, T. Gabryelewicz, K. D. Gill, O. Gkatzima, E. Gomez-Tortosa, M. F. Gordon, T. Grimmer, H. Hampel, L. Hausner, S. Hellwig, S.-K. Herukka, H. Hildebrandt, L. Ishihara, A. Ivanoiu, W. J. Jagust, P. Johannsen, R. Kandimalla, E. Kapaki, A. Klimkiewicz-Mrowiec, W. E. Klunk, S. Kohler, N. Koglin, J. Kornhuber, M. G. Kramberger, K. Van Laere, S. M. Landau, D. Y. Lee, M. de Leon, V. Lisetti, A. Lleo, K. Madsen, W. Maier, J. Marcusson, N. Mattsson, A. de Mendonca, O. Meulenbroek, P. T. Meyer, M. A. Mintun, V. Mok, J. L. Molinuevo, H. M. Mollergaard, J. C. Morris, B. Mroczko, S. Van der Mussele, D. L. Na, A. Newberg, A. Nordberg, A. Nordlund, G. P. Novak, G. P. Paraskevas, L. Parnetti, G. Perera, O. Peters, J. Popp, S. Prabhakar, G. D. Rabinovici, I. H. G. B. Ramakers, L. Rami, C. Resende de Oliveira, J. O. Rinne, K. M. Rodrigue, E. Rodriguez-Rodriguez, C. M. Roe, U. Rot, C. C. Rowe, E. Rutherford, O. Sabri, P. Sanchez-Juan, I. Santana, M. Sarazin, J. Schroder, C. Schutte, S. W. Seo, F. Soetewey, H. Soininen, L. Spuru, H. Struyfs, C. E. Teunissen, M. Tsolaki, R. Vandenberghe, M. M. Verbeek, V. L. Villemagne, S. J. B. Vos, L. J. C. van Waalwijk van Doorn, G. Waldemar, A. Wallin, A. K. Wallin, J. Wiltfang, D. A. Wolk, M. Zboch and H. Zetterberg. *Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia : A Meta-analysis*. JAMA, vol. 313, no. 19, page 1924, May 2015. (Cited on page 18.)
- [Jelescu 2017] I. O. Jelescu and M. D. Budde. *Design and Validation of Diffusion MRI Models of White Matter*. Front. Phys., vol. 5, page 61, November 2017. (Cited on page 15.)
- [Jessen 2010] F. Jessen. *Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment Effects of Severity and Temporal Association With Cognitive Impairment Dementia and Subjective Memory Impairment*. Arch Gen Psychiatry, vol. 67, no. 4, page 414, April 2010. (Cited on page 6.)
- [Jessen 2014] F. Jessen, R. E. Amariglio, M. van Boxtel, M. Breteler, M. Ceccaldi, G. Chetelat, B. Dubois, C. Dufouil, K. A. Ellis, W. M. van der Flier, L. Glodzik, A. C. van Harten, M. J. de Leon, P. McHugh, M. M. Mielke, J. L. Molinuevo, L. Mosconi, R. S. Osorio, A. Perrotin, R. C. Petersen, L. A. Rabin, L. Rami, B. Reisberg, D. M. Rentz, P. S. Sachdev, V. de la Sayette, A. J. Saykin, P. Scheltens, M. B. Shulman, M. J. Slavin, R. A. Sperling, R. Stewart, O. Uspenskaya, B. Vellas, P. J. Visser, M. Wagner and Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. *A Conceptual Framework for Research on Subjective Cognitive Decline in Preclinical*

- Alzheimer's Disease*. *Alzheimers Dement*, vol. 10, no. 6, pages 844–852, November 2014. (Cited on page 6.)
- [Jessen 2020] F. Jessen, R. E. Amariglio, R. F. Buckley, W. M. van der Flier, Y. Han, J. L. Molinuevo, L. Rabin, D. M. Rentz, O. Rodriguez-Gomez, A. J. Saykin, S. A. M. Sikkes, C. M. Smart, S. Wolfsgruber and M. Wagner. *The Characterisation of Subjective Cognitive Decline*. *The Lancet Neurology*, vol. 19, no. 3, pages 271–278, March 2020. (Cited on pages ix, 5, and 6.)
- [Jeurissen 2014] B. Jeurissen, J.-D. Tournier, T. Dhollander, A. Connelly and J. Sijbers. *Multi-Tissue Constrained Spherical Deconvolution for Improved Analysis of Multi-Shell Diffusion MRI Data*. *NeuroImage*, vol. 103, pages 411–426, December 2014. (Cited on page 15.)
- [Jia 2019] R.-x. Jia, J.-h. Liang, Y. Xu and Y.-q. Wang. *Effects of Physical Activity and Exercise on the Cognitive Function of Patients with Alzheimer Disease : A Meta-Analysis*. *BMC Geriatr*, vol. 19, no. 1, page 181, December 2019. (Cited on page 33.)
- [Jockwitz 2021] C. Jockwitz and S. Caspers. *Resting-State Networks in the Course of Aging—Differential Insights from Studies across the Lifespan vs. amongst the Old*. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*, vol. 473, no. 5, pages 793–803, May 2021. (Cited on pages 27, 28, and 141.)
- [Joo 2016] S. H. Joo, H. K. Lim and C. U. Lee. *Three Large-Scale Functional Brain Networks from Resting-State Functional MRI in Subjects with Different Levels of Cognitive Impairment*. *Psychiatry Investig*, vol. 13, no. 1, page 1, 2016. (Cited on pages 29 and 30.)
- [Jorm 1989] A. F. Jorm and P. A. Jacomb. *The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) : Socio-Demographic Correlates, Reliability, Validity and Some Norms*. *Psychol. Med.*, vol. 19, no. 4, pages 1015–1022, November 1989. (Cited on page 8.)
- [Kao 2019] Y.-H. Kao, M.-C. Chou, C.-H. Chen and Y.-H. Yang. *White Matter Changes in Patients with Alzheimer's Disease and Associated Factors*. *JCM*, vol. 8, no. 2, page 167, February 2019. (Cited on page 17.)
- [Kato 2016] T. Kato, Y. Inui, A. Nakamura and K. Ito. *Brain Fluorodeoxyglucose (FDG) PET in Dementia*. *Ageing Research Reviews*, vol. 30, pages 73–84, September 2016. (Cited on page 30.)
- [Kawagoe 2019] T. Kawagoe, K. Onoda and S. Yamaguchi. *Subjective Memory Complaints Are Associated with Altered Resting-State Functional Connectivity but Not Structural Atrophy*. *Neuroimage Clin*, vol. 21, page 101675, 2019. (Cited on page 29.)

- [Khoury 2019] R. Khoury and E. Ghossoub. *Diagnostic Biomarkers of Alzheimer's Disease : A State-of-the-Art Review*. Biomarkers in Neuropsychiatry, vol. 1, page 100005, December 2019. (Cited on page 144.)
- [Kivipelto 2006] M. Kivipelto, T. Ngandu, T. Laatikainen, B. Winblad, H. Soininen and J. Tuomilehto. *Risk Score for the Prediction of Dementia Risk in 20 Years among Middle Aged People : A Longitudinal, Population-Based Study*. The Lancet Neurology, vol. 5, no. 9, pages 735–741, September 2006. (Cited on pages 37 and 122.)
- [Kivipelto 2018] M. Kivipelto, F. Mangialasche and T. Ngandu. *Lifestyle Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Dementia and Alzheimer Disease*. Nat Rev Neurol, vol. 14, no. 11, pages 653–666, November 2018. (Cited on pages 2, 36, 38, 139, and 145.)
- [Kivistö 2014] J. Kivistö, H. Soininen and M. Pihlajamaki. *Functional MRI in Alzheimer's Disease*. In T. D. Papageorgiou, G. I. Christopoulos and S. M. Smirnakis, editors, Advanced Brain Neuroimaging Topics in Health and Disease - Methods and Applications. InTech, May 2014. (Cited on page 21.)
- [Kling 2022] J. Kling. *In MCI, Combo Training Boosts Effect*. <https://www.mdedge.com/neurology/article/256958/alzheimers-cognition/mci-combo-training-boosts-effect>, 2022. (Cited on page 146.)
- [Koepsell 2012] T. D. Koepsell and S. E. Monsell. *Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal or Near-Normal Cognition : Risk Factors and Prognosis*. Neurology, vol. 79, no. 15, pages 1591–1598, October 2012. (Cited on page 7.)
- [Kojima 2015] G. Kojima. *Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People : A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of the American Medical Directors Association, vol. 16, no. 12, pages 1027–1033, December 2015. (Cited on page 124.)
- [Kojima 2016] G. Kojima, Y. Taniguchi, S. Iliffe and K. Walters. *Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People : A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of the American Medical Directors Association, vol. 17, no. 10, pages 881–888, October 2016. (Cited on page 124.)
- [Kojima 2018] G. Kojima. *Frailty Defined by FRAIL Scale as a Predictor of Mortality : A Systematic Review and Meta-analysis*. Journal of the American Medical Directors Association, vol. 19, no. 6, pages 480–483, June 2018. (Cited on page 124.)
- [Kojima 2019] G. Kojima, A. Liljas and S. Iliffe. *Frailty Syndrome : Implications and Challenges for Health Care Policy*. RMHP, vol. Volume 12, pages 23–30, February 2019. (Cited on pages 123 and 124.)
- [Koopmans 2010] P. J. Koopmans, M. Barth and D. G. Norris. *Layer-Specific BOLD Activation in Human V1*. Hum. Brain Mapp., vol. 31, no. 9, pages 1297–1304, September 2010. (Cited on page 20.)

- [Krainik 2006] A. Krainik, C. Rubin, S. Grand, O. David, M. Baciú, A. Jaillard, I. Troprès, L. Lamalle, H. Duffau, J. Le Bas, C. Segebarth and S. Lehericy. *L'imagerie par résonance magnétique cérébrale fonctionnelle en pratique clinique*. Journal de Radiologie, vol. 87, no. 6, pages 607–617, June 2006. (Cited on page 20.)
- [Kuhn 2019] E. Kuhn, I. Moulinet, A. Perrotin, R. La Joie, B. Landeau, C. Tomadesso, A. Bejanin, S. Sherif, V. De La Sayette, B. Desgranges, D. Vivien, G. Poinsel and G. Chételat. *Cross-Sectional and Longitudinal Characterization of SCD Patients Recruited from the Community versus from a Memory Clinic : Subjective Cognitive Decline, Psychoaffective Factors, Cognitive Performances, and Atrophy Progression over Time*. Alz Res Therapy, vol. 11, no. 1, page 61, December 2019. (Cited on page 6.)
- [Kumar 2022] A. Kumar, J. Sidhu, A. Goyal and J. W. Tsao. *Alzheimer Disease*. In StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2022. (Cited on page 4.)
- [Kvam 2016] S. Kvam, C. L. Kleppe, I. H. Nordhus and A. Hovland. *Exercise as a Treatment for Depression : A Meta-Analysis*. Journal of Affective Disorders, vol. 202, pages 67–86, September 2016. (Cited on page 32.)
- [La Joie 2021] R. La Joie, A. V. Visani, O. H. Lesman-Segev, S. L. Baker, L. Edwards, L. Iaccarino, D. N. Soleimani-Meigooni, T. Mellinger, M. Janabi, Z. A. Miller, D. C. Perry, J. Pham, A. Strom, M. L. Gorno-Tempini, H. J. Rosen, B. L. Miller, W. J. Jagust and G. D. Rabinovici. *Association of APOE4 and Clinical Variability in Alzheimer Disease With the Pattern of Tau- and Amyloid-PET*. Neurology, vol. 96, no. 5, pages e650–e661, February 2021. (Cited on page 19.)
- [Lagarde 2022] J. Lagarde, P. Olivieri, M. Tonietto, C. Tissot, I. Rivals, P. Gervais, F. Caillé, M. Moussion, M. Bottlaender and M. Sarazin. *Tau-PET Imaging Predicts Cognitive Decline and Brain Atrophy Progression in Early Alzheimer's Disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, vol. 93, no. 5, pages 459–467, May 2022. (Cited on page 19.)
- [Larabi 2021] D. I. Larabi, M. Gell, E. Amico, S. B. Eickhoff and K. R. Patil. *Spatially Localized fMRI Metrics as Predictive and Highly Distinct State-Independent Fingerprints*. Preprint, Neuroscience, August 2021. (Cited on pages vii and 26.)
- [Leibing 2014] A. Leibing. *The Earlier the Better : Alzheimer's Prevention, Early Detection, and the Quest for Pharmacological Interventions*. Cult Med Psychiatry, vol. 38, no. 2, pages 217–236, June 2014. (Cited on page 139.)
- [Lewis 2016] L. D. Lewis, K. Setsompop, B. R. Rosen and J. R. Polimeni. *Fast fMRI Can Detect Oscillatory Neural Activity in Humans*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 113, no. 43, October 2016. (Cited on page 20.)
- [Li 2018] Y. Li, F. Feng, P. Lin, Z.-G. Huang, T. Liu, B. Zhou, H. Yao, L. Zheng, C. Li, P. Wang, Z. Zhang, Y. Guo, L. Wang, N. An, X. Zhu, X. Zhang and J. Wang.

- Cognition-Related White Matter Integrity Dysfunction in Alzheimer's Disease with Diffusion Tensor Image*. Brain Research Bulletin, vol. 143, pages 207–216, October 2018. (Cited on page 16.)
- [Liang 2010] K. Y. Liang, M. A. Mintun, A. M. Fagan, A. M. Goate, J. M. Bugg, D. M. Holtzman, J. C. Morris and D. Head. *Exercise and Alzheimer's Disease Biomarkers in Cognitively Normal Older Adults : Exercise and AD Biomarkers*. Ann Neurol., vol. 68, no. 3, pages 311–318, September 2010. (Cited on page 32.)
- [Liang 2019] J.-h. Liang, W.-t. Shen, J.-y. Li, X.-y. Qu, J. Li, R.-x. Jia, Y.-q. Wang, S. Wang, R.-k. Wu, H.-b. Zhang, L. Hang, Y. Xu and L. Lin. *The Optimal Treatment for Improving Cognitive Function in Elder People with Mild Cognitive Impairment Incorporating Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review*. Ageing Research Reviews, vol. 51, pages 85–96, May 2019. (Cited on pages 34 and 37.)
- [Lim 2005] G. P. Lim. *A Diet Enriched with the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Reduces Amyloid Burden in an Aged Alzheimer Mouse Model*. Journal of Neuroscience, vol. 25, no. 12, pages 3032–3040, March 2005. (Cited on page 34.)
- [Livingston 2020] G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, C. Brayne, A. Burns, J. Cohen-Mansfield, C. Cooper, S. G. Costafreda, A. Dias, N. Fox, L. N. Gitlin, R. Howard, H. C. Kales, M. Kivimäki, E. B. Larson, A. Ogunniyi, V. Orgeta, K. Ritchie, K. Rockwood, E. L. Sampson, Q. Samus, L. S. Schneider, G. Selbæk, L. Teri and N. Mukadam. *Dementia Prevention, Intervention, and Care : 2020 Report of the Lancet Commission*. The Lancet, vol. 396, no. 10248, pages 413–446, August 2020. (Cited on pages 11 and 12.)
- [Lo Buono 2020] V. Lo Buono, R. Palmeri, F. Corallo, C. Allone, D. Pria, P. Bramanti and S. Marino. *Diffusion Tensor Imaging of White Matter Degeneration in Early Stage of Alzheimer's Disease : A Review*. International Journal of Neuroscience, vol. 130, no. 3, pages 243–250, March 2020. (Cited on page 16.)
- [Lopes 2018] S. Lopes, J. Mesquita-Bastos, A. J. Alves and F. Ribeiro. *Exercise as a Tool for Hypertension and Resistant Hypertension Management : Current Insights*. IBPC, vol. Volume 11, pages 65–71, September 2018. (Cited on page 32.)
- [López-Ortiz 2021] S. López-Ortiz, P. L. Valenzuela, M. M. Seisdedos, J. S. Morales, T. Vega, A. Castillo-García, R. Nisticò, N. B. Mercuri, S. Lista, A. Lucia and A. Santos-Lozano. *Exercise Interventions in Alzheimer's Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Ageing Research Reviews, vol. 72, page 101479, December 2021. (Cited on page 33.)
- [Lu 2022] W.-H. Lu, K. V. Giudici, J. E. Morley, S. Guyonnet, A. Parini, G. Aggarwal, A. D. Nguyen, Y. Li, R. J. Bateman, B. Vellas, P. de Souto Barreto, for the MAPT/DSA Group, B. Vellas, S. Guyonnet, I. Carrié, L. Brigitte, C. Faisant, F. Lala, J. Delrieu, H. Villars, E. Combrouze, C. Baduffe, A. Zueras, S. Andrieu,

- C. Cantet, C. Morin, G. Abellan Van Kan, Y. Rolland, C. Dupuy, C. Caillaud, P.-J. Ousset, F. Lala, S. Willis, S. Belleville, B. Gilbert, F. Fontaine, J.-F. Dartigues, I. Marcet, F. Delva, A. Foubert, S. Cerda, M.-N. Cuffi, C. Costes, O. Rouaud, P. Manckoundia, V. Quipourt, S. Marilier, E. Franon, L. Bories, M.-L. Pader, M.-F. Basset, B. Lapoujade, V. Faure, M. L. Y. Tong, C. Malick-Loiseau, E. Cazaban-Campistron, F. Desclaux, C. Blatge, T. Dantoine, C. Laubarie-Mouret, I. Saulnier, J.-P. Clément, M.-A. Picat, L. Bernard-Bourzeix, S. Willebois, I. Désormais, N. Cardinaud, M. Bonnefoy, P. Livet, P. Rebaudet, C. Gédéon, C. Burdet, F. Terracol, A. Pesce, S. Roth, S. Chaillou, S. Louchart, K. Sudres, N. Lebrun, N. Barro-Belaygues, J. Touchon, K. Bennys, A. Gabelle, A. Romano, L. Touati, C. Marelli, C. Pays, P. Robert, F. Le Duff, C. Gervais, S. Gonfrier, Y. Gasnier, S. Bordes, D. Begorre, C. Carpuat, K. Khales, J.-F. Lefebvre, S. M. E. Idrissi, P. Skolil, J.-P. Salles, C. Dufouil, S. Lehéricy, M. Chupin, J.-F. Mangin, A. Bouhayia, M. Allard, F. Ricolfi, D. Dubois, M. P. B. Martel, F. Cotton, A. Bonafé, S. Chanalet, F. Hugon, F. Bonneville, C. Cognard, F. Chollet, P. Payoux, T. Voisin, J. Delrieu, S. Peiffer, A. Hitzel, M. Allard, M. Zanca, J. Monteil, J. Darcourt, L. Molinier, H. Derumeaux, N. Costa, B. Perret, C. Vinel, S. Caspar-Bauguil, P. Olivier-Abbal and N. Coley. *Investigating the Combination of Plasma Amyloid-Beta and Geroscience Biomarkers on the Incidence of Clinically Meaningful Cognitive Decline in Older Adults*. *GeroScience*, vol. 44, no. 3, pages 1489–1503, June 2022. (Cited on page 144.)
- [Luo 2020] C. Luo, M. Li, R. Qin, H. Chen, L. Huang, D. Yang, Q. Ye, R. Liu, Y. Xu, H. Zhao and F. Bai. *Long Longitudinal Tract Lesion Contributes to the Progression of Alzheimer's Disease*. *Front. Neurol.*, vol. 11, page 503235, October 2020. (Cited on page 16.)
- [Luque Laguna 2020] P. A. Luque Laguna, A. J. Combes, J. Streffer, S. Einstein, M. Timmers, S. C. Williams and F. Dell'Acqua. *Reproducibility, Reliability and Variability of FA and MD in the Older Healthy Population : A Test-Retest Multiparametric Analysis*. *NeuroImage : Clinical*, vol. 26, page 102168, 2020. (Cited on page 16.)
- [Mankhong 2022] S. Mankhong, S. Kim, S. Lee, H.-B. Kwak, D.-H. Park, K.-L. Joa and J.-H. Kang. *Development of Alzheimer's Disease Biomarkers : From CSF- to Blood-Based Biomarkers*. *Biomedicines*, vol. 10, no. 4, page 850, April 2022. (Cited on page 9.)
- [Marti del Moral 2019] A. Marti del Moral and F. Fortique. *Omega-3 Fatty Acids and Cognitive Decline : A Systematic Review*. *Nutr Hosp*, 2019. (Cited on page 36.)
- [Mateos-Aparicio 2019] P. Mateos-Aparicio and A. Rodríguez-Moreno. *The Impact of Studying Brain Plasticity*. *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 13, page 66, February 2019. (Cited on page 27.)

- [Mayo 2017] C. D. Mayo, E. L. Mazerolle, L. Ritchie, J. D. Fisk and J. R. Gawryluk. *Longitudinal Changes in Microstructural White Matter Metrics in Alzheimer's Disease*. *NeuroImage : Clinical*, vol. 13, pages 330–338, 2017. (Cited on page 16.)
- [Mayo 2019] C. D. Mayo, M. A. Garcia-Barrera, E. L. Mazerolle, L. J. Ritchie, J. D. Fisk, J. R. Gawryluk and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Relationship Between DTI Metrics and Cognitive Function in Alzheimer's Disease*. *Front. Aging Neurosci.*, vol. 10, page 436, January 2019. (Cited on page 16.)
- [Mazza 2021] E. Mazza, Y. Ferro, R. Pujia, R. Mare, S. Maurotti, T. Montalcini and A. Pujia. *Mediterranean Diet In Healthy Aging*. *J Nutr Health Aging*, vol. 25, no. 9, pages 1076–1083, November 2021. (Cited on page 35.)
- [McGrattan 2019] A. M. McGrattan, B. McGuinness, M. C. McKinley, F. Kee, P. Passmore, J. V. Woodside and C. T. McEvoy. *Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease*. *Curr Nutr Rep*, vol. 8, no. 2, pages 53–65, June 2019. (Cited on page 35.)
- [McKhann 1984] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price and E. M. Stadlan. *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*, vol. 34, no. 7, pages 939–939, July 1984. (Cited on page 7.)
- [McKhann 2011] G. M. McKhann, D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack, C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly, R. Mayeux, R. C. Mohs, J. C. Morris, M. N. Rossor, P. Scheltens, M. C. Carrillo, B. Thies, S. Weintraub and C. H. Phelps. *The Diagnosis of Dementia Due to Alzheimer's Disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease*. *Alzheimers Dement*, vol. 7, no. 3, pages 263–269, May 2011. (Cited on page 12.)
- [Meehan 2014] M. Meehan and S. Penckofer. *The Role of Vitamin D in the Aging Adult*. *J Aging Gerontol*, vol. 2, no. 2, pages 60–71, December 2014. (Cited on page 34.)
- [Melo van Lent 2021] D. Melo van Lent, S. Egert, S. Wolfsgruber, L. Kleinedam, L. Weinhöld, H. Wagner-Thelen, W. Maier, F. Jessen, A. Ramirez, M. Schmid, M. Scherer, S. G. Riedel-Heller and M. Wagner. *Eicosapentaenoic Acid Is Associated with Decreased Incidence of Alzheimer's Dementia in the Oldest Old*. *Nutrients*, vol. 13, no. 2, page 461, January 2021. (Cited on page 36.)
- [Mendez 2019] M. F. Mendez. *Early-Onset Alzheimer Disease and Its Variants* : CONTINUUM : Lifelong Learning in Neurology, vol. 25, no. 1, pages 34–51, February 2019. (Cited on page 4.)
- [Metzler-Baddeley 2012] C. Metzler-Baddeley, M. J. O'Sullivan, S. Bells, O. Pasternak and D. K. Jones. *How and How Not to Correct for CSF-contamination in Diffusion*

- MRI*. NeuroImage, vol. 59, no. 2, pages 1394–1403, January 2012. (Cited on page 16.)
- [Mikkelsen 2018] K. Mikkelsen and V. Apostolopoulos. *B Vitamins and Ageing*. In J. R. Harris and V. I. Korolchuk, editors, *Biochemistry and Cell Biology of Ageing : Part I Biomedical Science*, volume 90, pages 451–470. Springer Singapore, Singapore, 2018. (Cited on page 34.)
- [Mioshi 2006] E. Mioshi, K. Dawson, J. Mitchell, R. Arnold and J. R. Hodges. *The Addenbrooke’s Cognitive Examination Revised (ACE-R) : A Brief Cognitive Test Battery for Dementia Screening*. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 21, no. 11, pages 1078–1085, November 2006. (Cited on page 8.)
- [Mitchell 2009] A. J. Mitchell and M. Shiri-Feshki. *Rate of Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia - Meta-Analysis of 41 Robust Inception Cohort Studies*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 119, no. 4, pages 252–265, April 2009. (Cited on page 7.)
- [Mitchell 2014] A. J. Mitchell, H. Beaumont, D. Ferguson, M. Yadegarfar and B. Stubbs. *Risk of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Older People with Subjective Memory Complaints : Meta-Analysis*. *Acta Psychiatr Scand*, vol. 130, no. 6, pages 439–451, December 2014. (Cited on page 6.)
- [Mitnitski 2001] A. B. Mitnitski, A. J. Mogilner and K. Rockwood. *Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging*. *The Scientific World JOURNAL*, vol. 1, pages 323–336, 2001. (Cited on page 123.)
- [Molfino 2014] A. Molfino, G. Gioia, F. Fanelli and M. Muscaritoli. *The Role for Dietary Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Older Adults*. *Nutrients*, vol. 6, no. 10, pages 4058–4072, October 2014. (Cited on page 34.)
- [Morris 2016] E. Morris, A. Chalkidou, A. Hammers, J. Peacock, J. Summers and S. Keevil. *Diagnostic Accuracy of 18F Amyloid PET Tracers for the Diagnosis of Alzheimer’s Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 43, no. 2, pages 374–385, February 2016. (Cited on page 18.)
- [Mosconi 2006] L. Mosconi, S. De Santi, Y. Li, J. Li, J. Zhan, W. H. Tsui, M. Boppana, A. Pupi and M. J. de Leon. *Visual Rating of Medial Temporal Lobe Metabolism in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease Using FDG-PET*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 33, no. 2, pages 210–221, February 2006. (Cited on page 17.)
- [Mosconi 2008] L. Mosconi, S. De Santi, M. Brys, W. H. Tsui, E. Pirraglia, L. Glodzik-Sobanska, K. E. Rich, R. Switalski, P. D. Mehta, D. Pratico, R. Zinkowski, K. Blennow and M. J. de Leon. *Hypometabolism and Altered Cerebrospinal Fluid Markers in Normal Apolipoprotein E E4 Carriers with Subjective Memory Complaints*. *Biological Psychiatry*, vol. 63, no. 6, pages 609–618, March 2008. (Cited on page 6.)

- [Moszczynski 2017] A. Moszczynski and M. Strong. *Cortical Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. In *The Cerebral Cortex in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders*, pages 223–242. Elsevier, 2017. (Cited on page 28.)
- [Mowinckel 2012] A. M. Mowinckel, T. Espeseth and L. T. Westlye. *Network-Specific Effects of Age and in-Scanner Subject Motion : A Resting-State fMRI Study of 238 Healthy Adults*. *NeuroImage*, vol. 63, no. 3, pages 1364–1373, November 2012. (Cited on page 28.)
- [Nakamura 1995] Y. Nakamura, N. Yamamoto, K. Sakai and T. Takano. *Antihypertensive Effect of Sour Milk and Peptides Isolated from It That Are Inhibitors to Angiotensin I-Converting Enzyme*. *Journal of Dairy Science*, vol. 78, no. 6, pages 1253–1257, June 1995. (Cited on page 34.)
- [Nasreddine 2005] Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. BÃ©dirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings and H. Chertkow. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA : A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment : MOCA : A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI*. *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 53, no. 4, pages 695–699, April 2005. (Cited on page 8.)
- [Nestor 2003] P. J. Nestor, T. D. Fryer, P. Smielewski and J. R. Hodges. *Limbic Hypometabolism in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment*. *Ann Neurol.*, vol. 54, no. 3, pages 343–351, September 2003. (Cited on page 17.)
- [Ng 2016] K. K. Ng, J. C. Lo, J. K. Lim, M. W. Chee and J. Zhou. *Reduced Functional Segregation between the Default Mode Network and the Executive Control Network in Healthy Older Adults : A Longitudinal Study*. *NeuroImage*, vol. 133, pages 321–330, June 2016. (Cited on page 28.)
- [Ngandu 2015] T. Ngandu, J. Lehtisalo, A. Solomon, E. Levälähti, S. Ahtiluoto, R. Antikainen, L. Bäckman, T. Hänninen, A. Jula, T. Laatikainen, J. Lindström, F. Mangialasche, T. Pajananen, S. Pajala, M. Peltonen, R. Rauramaa, A. Stigsdotter-Neely, T. Strandberg, J. Tuomilehto, H. Soininen and M. Kivipelto. *A 2 Year Multidomain Intervention of Diet, Exercise, Cognitive Training, and Vascular Risk Monitoring versus Control to Prevent Cognitive Decline in at-Risk Elderly People (FINGER) : A Randomised Controlled Trial*. *The Lancet*, vol. 385, no. 9984, pages 2255–2263, June 2015. (Cited on pages 36, 144, 145, and 146.)
- [Nir 2013] T. M. Nir, N. Jahanshad, J. E. Villalon-Reina, A. W. Toga, C. R. Jack, M. W. Weiner and P. M. Thompson. *Effectiveness of Regional DTI Measures in Distinguishing Alzheimer’s Disease, MCI, and Normal Aging*. *NeuroImage : Clinical*, vol. 3, pages 180–195, 2013. (Cited on page 16.)
- [Nobis 2019] L. Nobis, S. G. Manohar, S. M. Smith, F. Alfaro-Almagro, M. Jenkinson, C. E. Mackay and M. Husain. *Hippocampal Volume across Age : Nomograms Derived from over 19,700 People in UK Biobank*. *NeuroImage : Clinical*, vol. 23, page 101904, 2019. (Cited on page 12.)

- [Noble 2019] S. Noble, D. Scheinost and R. T. Constable. *A Decade of Test-Retest Reliability of Functional Connectivity : A Systematic Review and Meta-Analysis*. *NeuroImage*, vol. 203, page 116157, December 2019. (Cited on pages 30 and 31.)
- [Nordberg 2013] A. Nordberg, S. F. Carter, J. Rinne, A. Drzezga, D. J. Brooks, R. Vandenberghe, D. Perani, A. Forsberg, B. Langstrom, N. Scheinin, M. Karrasch, K. Nagren, T. Grimmer, I. Miederer, P. Edison, A. Okello, K. Van Laere, N. Nelissen, M. Vandenberghe, V. Garibotto, O. Almkvist, E. Kalbe, R. Hinze and K. Herholz. *A European Multicentre PET Study of Fibrillar Amyloid in Alzheimer's Disease*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 40, no. 1, pages 104–114, January 2013. (Cited on page 18.)
- [O'Dwyer 2011] L. O'Dwyer, F. Lamberton, A. L. W. Bokde, M. Ewers, Y. O. Faluyi, C. Tanner, B. Mazoyer, D. O'Neill, M. Bartley, D. R. Collins, T. Coughlan, D. Prvulovic and H. Hampel. *Multiple Indices of Diffusion Identifies White Matter Damage in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease*. *PLoS ONE*, vol. 6, no. 6, page e21745, June 2011. (Cited on page 16.)
- [Okello 2009] A. Okello, J. Koivunen, P. Edison, H. A. Archer, F. E. Turkheimer, K. Nagren, R. Bullock, Z. Walker, A. Kennedy, N. C. Fox, M. N. Rossor, J. O. Rinne and D. J. Brooks. *Conversion of Amyloid Positive and Negative MCI to AD over 3 Years : An 11C-PIB PET Study*. *Neurology*, vol. 73, no. 10, pages 754–760, September 2009. (Cited on page 18.)
- [Oppedisano 2020] F. Oppedisano, R. Macrì, M. Gliozzi, V. Musolino, C. Carresi, J. Maiuolo, F. Bosco, S. Nucera, M. Caterina Zito, L. Guarnieri, F. Scarano, C. Nicita, A. R. Coppoletta, S. Ruga, M. Scicchitano, R. Mollace, E. Palma and V. Mollace. *The Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of n-3 PUFAs : Their Role in Cardiovascular Protection*. *Biomedicines*, vol. 8, no. 9, page 306, August 2020. (Cited on page 34.)
- [Ossenkoppele 2018] R. Ossenkoppele, G. D. Rabinovici, R. Smith, H. Cho, M. Schöll, O. Strandberg, S. Palmqvist, N. Mattsson, S. Janelidze, A. Santillo, T. Ohlsson, J. Jögi, R. Tsai, R. La Joie, J. Kramer, A. L. Boxer, M. L. Gorno-Tempini, B. L. Miller, J. Y. Choi, Y. H. Ryu, C. H. Lyoo and O. Hansson. *Discriminative Accuracy of [¹⁸F]Flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders*. *JAMA*, vol. 320, no. 11, page 1151, September 2018. (Cited on page 19.)
- [Owusu 2019] J. E. Owusu, S. Islam, S. S. Katumuluwa, A. R. Stolberg, G. L. Usera, A. A. Anwarullah, A. Shieh, R. Dhaliwal, L. Ragolia, M. B. Mikhail and J. F. Aloia. *Cognition and Vitamin D in Older African-American Women- Physical Performance and Osteoporosis Prevention with Vitamin D in Older African Americans Trial and Dementia*. *J Am Geriatr Soc*, vol. 67, no. 1, pages 81–86, January 2019. (Cited on page 37.)

- [Paduchová 2021] Z. Paduchová, B. Katrenčíková, M. Vaváková, L. Laubertová, Z. Nagyová, I. Garaiova, Z. Ďuračková and J. Trebatická. *The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Thromboxane, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Homocysteine, and Vitamin D in Depressive Children and Adolescents : Randomized Controlled Trial*. *Nutrients*, vol. 13, no. 4, page 1095, March 2021. (Cited on page 34.)
- [Palmqvist 2017] S. Palmqvist, M. Schöll, O. Strandberg, N. Mattsson, E. Stomrud, H. Zetterberg, K. Blennow, S. Landau, W. Jagust and O. Hansson. *Earliest Accumulation of β -Amyloid Occurs within the Default-Mode Network and Concurrently Affects Brain Connectivity*. *Nat Commun*, vol. 8, no. 1, page 1214, December 2017. (Cited on page 30.)
- [Pariante 2005] J. Pariante, S. Cole, R. Henson, L. Clare, A. Kennedy, M. Rossor, L. Cipoloti, M. Puel, J. F. Demonet, F. Chollet and R. S. J. Frackowiak. *Alzheimer's Patients Engage an Alternative Network during a Memory Task*. *Ann Neurol*, vol. 58, no. 6, pages 870–879, December 2005. (Cited on page 21.)
- [Pawelczyk 2019] T. Pawelczyk, M. Grancow-Grabka, E. Trafalska, J. Szemraj, N. Żurner and A. Pawelczyk. *An Increase in Plasma Brain Derived Neurotrophic Factor Levels Is Related to N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Efficacy in First Episode Schizophrenia : Secondary Outcome Analysis of the OFFER Randomized Clinical Trial*. *Psychopharmacology*, vol. 236, no. 9, pages 2811–2822, September 2019. (Cited on page 34.)
- [Peng 2015] G.-P. Peng, Z. Feng, F.-P. He, Z.-Q. Chen, X.-Y. Liu, P. Liu and B.-Y. Luo. *Correlation of Hippocampal Volume and Cognitive Performances in Patients with Either Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease*. *CNS Neurosci Ther*, vol. 21, no. 1, pages 15–22, January 2015. (Cited on page 12.)
- [Perez 2012] C. Perez. *Influence d'une Lesion Occipitale Sur Le Traitement de l'information Visuelle. Approche Comportementale et Fonctionnelle (IRMf) de La Reorganisation Corticale*. Theses, Universite de Grenoble, December 2012. (Cited on pages vii and 21.)
- [Perrotin 2012] A. Perrotin. *Subjective Cognition and Amyloid Deposition Imaging : A Pittsburgh Compound B Positron Emission Tomography Study in Normal Elderly Individuals*. *Arch Neurol*, vol. 69, no. 2, page 223, February 2012. (Cited on page 6.)
- [Petersen 1997] R. C. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. Kokmen and E. G. Tangalos. *Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment*. *Int. Psychogeriatr.*, vol. 9, no. S1, pages 65–69, December 1997. (Cited on page 7.)
- [Petersen 2000] R. C. Petersen, C. R. Jack, Y.-C. Xu, S. C. Waring, P. C. O'Brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos, B. F. Boeve and E. Kokmen. *Memory and MRI-based Hippocampal Volumes in Aging and AD*. *Neurology*, vol. 54, no. 3, pages 581–581, February 2000. (Cited on page 12.)

- [Petersen 2004] R. C. Petersen. *Mild Cognitive Impairment as a Diagnostic Entity*. J Intern Med, vol. 256, no. 3, pages 183–194, September 2004. (Cited on page 7.)
- [Petrella 2007] J. R. Petrella, L. Wang, S. Krishnan, M. J. Slavin, S. E. Prince, T.-T. T. Tran and P. M. Doraiswamy. *Cortical Deactivation in Mild Cognitive Impairment : High-Field-Strength Functional MR Imaging*. Radiology, vol. 245, no. 1, pages 224–235, October 2007. (Cited on page 21.)
- [Phillips 2021] M. C. L. Phillips, L. M. Deprez, G. M. N. Mortimer, D. K. J. Murtagh, S. McCoy, R. Mylchreest, L. J. Gilbertson, K. M. Clark, P. V. Simpson, E. J. McManus, J.-E. Oh, S. Yadavaraj, V. M. King, A. Pillai, B. Romero-Ferrando, M. Brinkhuis, B. M. Copeland, S. Samad, S. Liao and J. A. C. Schepel. *Randomized Crossover Trial of a Modified Ketogenic Diet in Alzheimer’s Disease*. Alz Res Therapy, vol. 13, no. 1, page 51, December 2021. (Cited on page 32.)
- [Pihlajamäki 2008] M. Pihlajamäki, K. M. DePeau, D. Blacker and R. A. Sperling. *Impaired Medial Temporal Repetition Suppression Is Related to Failure of Parietal Deactivation in Alzheimer Disease*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, vol. 16, no. 4, pages 283–292, April 2008. (Cited on page 21.)
- [Pini 2016] L. Pini, M. Pievani, M. Bocchetta, D. Altomare, P. Bosco, E. Cavedo, S. Galluzzi, M. Marizzoni and G. B. Frisoni. *Brain Atrophy in Alzheimer’s Disease and Aging*. Ageing Research Reviews, vol. 30, pages 25–48, September 2016. (Cited on pages 12, 13, and 16.)
- [Pisani 2021] S. Pisani, C. Mueller, J. Huntley, D. Aarsland and M. J. Kempton. *A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials of Physical Activity in People with Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment with a Comparison to Donepezil*. Int J Geriatr Psychiatry, vol. 36, no. 10, pages 1471–1487, October 2021. (Cited on pages 33 and 37.)
- [Planche 2022] V. Planche, J. V. Manjon, B. Mansencal, E. Lanuza, T. Tourdias, G. Catheline and P. Coupé. *Structural Progression of Alzheimer’s Disease over Decades : The MRI Staging Scheme*. Brain Communications, vol. 4, no. 3, page fcac109, May 2022. (Cited on page 13.)
- [Prins 2015] N. D. Prins and P. Scheltens. *White Matter Hyperintensities, Cognitive Impairment and Dementia : An Update*. Nat Rev Neurol, vol. 11, no. 3, pages 157–165, March 2015. (Cited on pages vii, 16, and 17.)
- [Qin 2021] L. Qin, Z. Guo, M. A. McClure and Q. Mu. *White Matter Changes from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease : A Meta-Analysis*. Acta Neurol Belg, vol. 121, no. 6, pages 1435–1447, December 2021. (Cited on page 16.)
- [Rabin 2017] L. A. Rabin, C. M. Smart and R. E. Amariglio. *Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer’s Disease*. Annu. Rev. Clin. Psychol., vol. 13, no. 1, pages 369–396, May 2017. (Cited on page 6.)

- [Ranganath 2004] C. Ranganath, A. P. Yonelinas, M. X. Cohen, C. J. Dy, S. M. Tom and M. D'Esposito. *Dissociable Correlates of Recollection and Familiarity within the Medial Temporal Lobes*. *Neuropsychologia*, vol. 42, no. 1, pages 2–13, January 2004. (Cited on page 3.)
- [Rao 2022] Y. L. Rao, B. Ganaraja, B. V. Murlimanju, T. Joy, A. Krishnamurthy and A. Agrawal. *Hippocampus and Its Involvement in Alzheimer's Disease : A Review*. *3 Biotech*, vol. 12, no. 2, page 55, February 2022. (Cited on page 12.)
- [Reitan 1958] R. M. Reitan. *Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage*. *Perceptual and motor skills*, vol. 8, no. 3, pages 271–276, 1958. (Cited on page 121.)
- [Rémy 2005] F. Rémy, F. Mirrashed, B. Campbell and W. Richter. *Verbal Episodic Memory Impairment in Alzheimer's Disease : A Combined Structural and Functional MRI Study*. *NeuroImage*, vol. 25, no. 1, pages 253–266, March 2005. (Cited on page 21.)
- [Requena 2006] C. Requena, F. Maestú, P. Campo, A. Fernández and T. Ortiz. *Effects of Cholinergic Drugs and Cognitive Training on Dementia : 2-Year Follow-Up*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, vol. 22, no. 4, pages 339–345, 2006. (Cited on page 37.)
- [Reuben 2003] D. B. Reuben, L. Judd-Hamilton, T. B. Harris and T. E. Seeman. *The Associations Between Physical Activity and Inflammatory Markers in High-Functioning Older Persons : MacArthur Studies of Successful Aging*. *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 51, no. 8, pages 1125–1130, August 2003. (Cited on page 32.)
- [Risacher 2013] S. Risacher and A. Saykin. *Neuroimaging Biomarkers of Neurodegenerative Diseases and Dementia*. *Semin Neurol*, vol. 33, no. 04, pages 386–416, November 2013. (Cited on page 13.)
- [Rockwood 2000] K. Rockwood, D. Strang, C. MacKnight, R. Downer and J. C. Morris. *Interrater Reliability of the Clinical Dementia Rating in a Multicenter Trial*. *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 48, no. 5, pages 558–559, May 2000. (Cited on pages 8 and 143.)
- [Rolandi 2016] E. Rolandi, G. B. Frisoni and E. Cavado. *Efficacy of Lifestyle Interventions on Clinical and Neuroimaging Outcomes in Elderly*. *Ageing Research Reviews*, vol. 25, pages 1–12, January 2016. (Cited on page 2.)
- [Rönnlund 2015] M. Rönnlund, A. Sundström, R. Adolfsson and L.-G. Nilsson. *Subjective Memory Impairment in Older Adults Predicts Future Dementia Independent of Baseline Memory Performance : Evidence from the Betula Prospective Cohort Study*. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 11, no. 11, pages 1385–1392, November 2015. (Cited on page 6.)

- [Rossi 2008] L. Rossi, S. Mazzitelli, M. Arciello, C. R. Capo and G. Rotilio. *Benefits from Dietary Polyphenols for Brain Aging and Alzheimer's Disease*. *Neurochem Res*, vol. 33, no. 12, pages 2390–2400, December 2008. (Cited on page 34.)
- [Rugg 2013] M. D. Rugg and K. L. Vilberg. *Brain Networks Underlying Episodic Memory Retrieval*. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 23, no. 2, pages 255–260, April 2013. (Cited on page 3.)
- [Sachdev 2014] P. S. Sachdev, D. Blacker, D. G. Blazer, M. Ganguli, D. V. Jeste, J. S. Paulsen and R. C. Petersen. *Classifying Neurocognitive Disorders : The DSM-5 Approach*. *Nat Rev Neurol*, vol. 10, no. 11, pages 634–642, November 2014. (Cited on page 8.)
- [Sambataro 2010] F. Sambataro, V. P. Murty, J. H. Callicott, H.-Y. Tan, S. Das, D. R. Weinberger and V. S. Mattay. *Age-Related Alterations in Default Mode Network : Impact on Working Memory Performance*. *Neurobiology of Aging*, vol. 31, no. 5, pages 839–852, May 2010. (Cited on page 28.)
- [Santos-Lozano 2016] A. Santos-Lozano, H. Pareja-Galeano, F. Sanchis-Gomar, M. Quindós-Rubial, C. Fiuza-Luces, C. Cristi-Montero, E. Emanuele, N. Garatachea and A. Lucia. *Physical Activity and Alzheimer Disease : A Protective Association*. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 91, no. 8, pages 999–1020, August 2016. (Cited on page 33.)
- [Scarmeas 2003] N. Scarmeas and Y. Stern. *Cognitive Reserve and Lifestyle*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 25, no. 5, pages 625–633, August 2003. (Cited on page 33.)
- [Schafer Dec] K. A. Schafer, R. E. Tractenberg, M. Sano, J. A. Mackell, R. G. Thomas, A. Gamst, L. J. Thal, J. C. Morris and Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Reliability of Monitoring the Clinical Dementia Rating in Multicenter Clinical Trials*. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, vol. 18, no. 4, pages 219–222, 2004 Oct-Dec. (Cited on page 8.)
- [Scheef 2012] L. Scheef, A. Spottke, M. Daerr, A. Joe, N. Striepens, H. Kolsch, J. Popp, M. Daamen, D. Gorris, M. T. Heneka, H. Boecker, H. J. Biersack, W. Maier, H. H. Schild, M. Wagner and F. Jessen. *Glucose Metabolism, Gray Matter Structure, and Memory Decline in Subjective Memory Impairment*. *Neurology*, vol. 79, no. 13, pages 1332–1339, September 2012. (Cited on page 6.)
- [Scheltens 1993] P. Scheltens, F. Barkhof, D. Leys, J. Pruvo, J. Nauta, P. Vermersch, M. Steinling and J. Valk. *A Semiquantitative Rating Scale for the Assessment of Signal Hyperintensities on Magnetic Resonance Imaging*. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 114, no. 1, pages 7–12, January 1993. (Cited on page 12.)
- [Scheltens 2021] P. Scheltens, B. De Strooper, M. Kivipelto, H. Holstege, G. Chételat, C. E. Teunissen, J. Cummings and W. M. van der Flier. *Alzheimer's Disease*.

- Lancet, vol. 397, no. 10284, pages 1577–1590, April 2021. (Cited on pages 1, 5, 11, 17, and 19.)
- [Schöll 2019] M. Schöll, A. Maass, N. Mattsson, N. J. Ashton, K. Blennow, H. Zetterberg and W. Jagust. *Biomarkers for Tau Pathology*. Molecular and Cellular Neuroscience, vol. 97, pages 18–33, June 2019. (Cited on pages vii and 19.)
- [Schuff 2008] N. Schuff, N. Woerner, L. Boreta, T. Kornfield, L. M. Shaw, J. Q. Trojanowski, P. M. Thompson, C. R. Jack, M. W. Weiner and the Alzheimer’s ; Disease Neuroimaging Initiative. *MRI of Hippocampal Volume Loss in Early Alzheimer’s Disease in Relation to ApoE Genotype and Biomarkers*. Brain, vol. 132, no. 4, pages 1067–1077, May 2008. (Cited on page 12.)
- [Sellami 2018] M. Sellami, M. Gasmi, J. Denham, L. D. Hayes, D. Stratton, J. Padulo and N. Bragazzi. *Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged : Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging ?* Front. Immunol., vol. 9, page 2187, October 2018. (Cited on page 32.)
- [Sexton 2011] C. E. Sexton, U. G. Kalu, N. Filippini, C. E. Mackay and K. P. Ebmeier. *A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease*. Neurobiology of Aging, vol. 32, no. 12, pages 2322.e5–2322.e18, December 2011. (Cited on page 16.)
- [Shafer 2022] A. T. Shafer, O. A. Williams, E. Perez, Y. An, B. A. Landman, L. Ferrucci and S. M. Resnick. *Accelerated Decline in White Matter Microstructure in Subsequently Impaired Older Adults and Its Relationship with Cognitive Decline*. Brain Communications, vol. 4, no. 2, page fcac051, March 2022. (Cited on page 16.)
- [Shao 2019] W. Shao, X. Li, J. Zhang, C. Yang, W. Tao, S. Zhang, Z. Zhang and D. Peng. *White Matter Integrity Disruption in the Pre-dementia Stages of Alzheimer’s Disease : From Subjective Memory Impairment to Amnesic Mild Cognitive Impairment*. Eur J Neurol, vol. 26, no. 5, pages 800–807, May 2019. (Cited on page 16.)
- [Shehzad 2009] Z. Shehzad, A. M. C. Kelly, P. T. Reiss, D. G. Gee, K. Gotimer, L. Q. Uddin, S. H. Lee, D. S. Margulies, A. K. Roy, B. B. Biswal, E. Petkova, F. X. Castellanos and M. P. Milham. *The Resting Brain : Unconstrained yet Reliable*. Cerebral Cortex, vol. 19, no. 10, pages 2209–2229, October 2009. (Cited on page 30.)
- [Sheline 2013] Y. I. Sheline and M. E. Raichle. *Resting State Functional Connectivity in Preclinical Alzheimer’s Disease*. Biological Psychiatry, vol. 74, no. 5, pages 340–347, September 2013. (Cited on pages vii, 31, and 147.)
- [Shen 2012] K. Shen, G. Bezgin, R. M. Hutchison, J. S. Gati, R. S. Menon, S. Everling and A. R. McIntosh. *Information Processing Architecture of Functionally Defined Clusters in the Macaque Cortex*. Journal of Neuroscience, vol. 32, no. 48, pages 17465–17476, November 2012. (Cited on pages vii and 26.)

- [Sheng 2020] C. Sheng, K. Yang, X. Wang, H. Li, T. Li, L. Lin, Y. Liu, Q. Yang, X. Wang, X. Wang, Y. Sun and Y. Han. *Advances in Non-Pharmacological Interventions for Subjective Cognitive Decline : A Systematic Review and Meta-Analysis*. JAD, vol. 77, no. 2, pages 903–920, September 2020. (Cited on page 34.)
- [Shi 2009] F. Shi, B. Liu, Y. Zhou, C. Yu and T. Jiang. *Hippocampal Volume and Asymmetry in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease : Meta-analyses of MRI Studies*. Hippocampus, vol. 19, no. 11, pages 1055–1064, November 2009. (Cited on page 12.)
- [Siero 2011] J. C. Siero, N. Petridou, H. Hoogduin, P. R. Luijten and N. F. Ramsey. *Cortical Depth-Dependent Temporal Dynamics of the BOLD Response in the Human Brain*. J Cereb Blood Flow Metab, vol. 31, no. 10, pages 1999–2008, October 2011. (Cited on page 20.)
- [Siervo 2021] M. Siervo, O. M. Shannon, D. J. Llewellyn, B. C. Stephan and L. Fontana. *Mediterranean Diet and Cognitive Function : From Methodology to Mechanisms of Action*. Free Radical Biology and Medicine, vol. 176, pages 105–117, November 2021. (Cited on page 35.)
- [Sivera 2020] R. Sivera, N. Capet, V. Manera, R. Fabre, M. Lorenzi, H. Delingette, X. Pennec, N. Ayache and P. Robert. *Voxel-Based Assessments of Treatment Effects on Longitudinal Brain Changes in the Multidomain Alzheimer Preventive Trial Cohort*. Neurobiology of Aging, vol. 94, pages 50–59, October 2020. (Cited on pages 123 and 145.)
- [Smith 2006] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Z. Cader, P. M. Matthews and T. E. Behrens. *Tract-Based Spatial Statistics : Voxelwise Analysis of Multi-Subject Diffusion Data*. NeuroImage, vol. 31, no. 4, pages 1487–1505, July 2006. (Cited on page 15.)
- [Smith 2011] S. M. Smith, K. L. Miller, G. Salimi-Khorshidi, M. Webster, C. F. Beckmann, T. E. Nichols, J. D. Ramsey and M. W. Woolrich. *Network Modelling Methods for FMRI*. NeuroImage, vol. 54, no. 2, pages 875–891, January 2011. (Cited on page 22.)
- [Smitha 2017] K. Smitha, K. Akhil Raja, K. Arun, P. Rajesh, B. Thomas, T. Kapilamoorthy and C. Kesavadas. *Resting State fMRI : A Review on Methods in Resting State Connectivity Analysis and Resting State Networks*. Neuroradiol J, vol. 30, no. 4, pages 305–317, August 2017. (Cited on page 25.)
- [Snyder 2016] H. M. Snyder, S. Asthana, L. Bain, R. Brinton, S. Craft, D. B. Dubal, M. A. Espeland, M. Gatz, M. M. Mielke, J. Raber, P. R. Rapp, K. Yaffe and M. C. Carrillo. *Sex Biology Contributions to Vulnerability to Alzheimer’s Disease : A Think Tank Convened by the Women’s Alzheimer’s Research Initiative*. Alzheimer’s

- & Dementia, vol. 12, no. 11, pages 1186–1196, November 2016. (Cited on page 11.)
- [Soares 2013] J. M. Soares, P. Marques, V. Alves and N. Sousa. *A Hitchhiker's Guide to Diffusion Tensor Imaging*. *Front. Neurosci.*, vol. 7, 2013. (Cited on page 15.)
- [Solomon 2021] A. Solomon, R. Stephen, D. Altomare, E. Carrera, G. B. Frisoni, J. Kulmala, J. L. Molinuevo, P. Nilsson, T. Ngandu, F. Ribaldi, B. Vellas, P. Scheltens, M. Kivipelto, on behalf of the European Task Force for Brain Health Services, M. Abramowicz, D. Altomare, F. Barkhof, M. Berthier, M. Bieler, K. Blennow, C. Brayne, A. Brioschi, E. Carrera, G. Chételat, C. Csajka, J.-F. Demonet, A. Dodich, B. Dubois, G. B. Frisoni, V. Garibotto, J. Georges, S. Hurst, F. Jessen, M. Kivipelto, D. Llewellyn, L. McWhirter, R. Milne, C. Minguillón, C. Miniussi, J. L. Molinuevo, P. M. Nilsson, J. Ranson, F. Ribaldi, C. Ritchie, P. Scheltens, A. Solomon, C. van Duijn, W. van der Flier, B. Vellas and L. Visser. *Multidomain Interventions : State-of-the-Art and Future Directions for Protocols to Implement Precision Dementia Risk Reduction. A User Manual for Brain Health Services—Part 4 of 6*. *Alz Res Therapy*, vol. 13, no. 1, page 171, December 2021. (Cited on pages 36, 139, 145, and 146.)
- [Song 2012] J. Song, A. S. Desphande, T. B. Meier, D. L. Tudorascu, S. Vergun, V. A. Nair, B. B. Biswal, M. E. Meyerand, R. M. Birn, P. Bellec and V. Prabhakaran. *Age-Related Differences in Test-Retest Reliability in Resting-State Brain Functional Connectivity*. *PLoS ONE*, vol. 7, no. 12, page e49847, December 2012. (Cited on page 30.)
- [Song 2014] J. Song, R. M. Birn, M. Boly, T. B. Meier, V. A. Nair, M. E. Meyerand and V. Prabhakaran. *Age-Related Reorganizational Changes in Modularity and Functional Connectivity of Human Brain Networks*. *Brain Connectivity*, vol. 4, no. 9, pages 662–676, November 2014. (Cited on page 28.)
- [Sperling 2003] R. A. Sperling. *fMRI Studies of Associative Encoding in Young and Elderly Controls and Mild Alzheimer's Disease*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 74, no. 1, pages 44–50, January 2003. (Cited on page 21.)
- [Sperling 2007] R. Sperling. *Functional MRI Studies of Associative Encoding in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1097, no. 1, pages 146–155, February 2007. (Cited on page 21.)
- [Sporns 2013] O. Sporns. *Network Attributes for Segregation and Integration in the Human Brain*. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 23, no. 2, pages 162–171, April 2013. (Cited on pages 22 and 23.)
- [Stephan 2010] K. E. Stephan and K. J. Friston. *Analyzing Effective Connectivity with Functional Magnetic Resonance Imaging*. *WIREs Cogn Sci*, vol. 1, no. 3, pages 446–459, May 2010. (Cited on page 22.)

- [Stern 2009] Y. Stern. *Cognitive Reserve*☆. *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 10, pages 2015–2028, August 2009. (Cited on pages 33 and 34.)
- [Stern 2010] C. Stern and Z. Munn. *Cognitive Leisure Activities and Their Role in Preventing Dementia : A Systematic Review*. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, vol. 8, no. 1, pages 2–17, March 2010. (Cited on page 33.)
- [Stillman 2017] C. M. Stillman, O. L. Lopez, J. T. Becker, L. H. Kuller, P. D. Mehta, R. P. Tracy and K. I. Erickson. *Physical Activity Predicts Reduced Plasma β Amyloid in the Cardiovascular Health Study*. *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 4, no. 5, pages 284–291, May 2017. (Cited on page 32.)
- [Stuckenschneider 2021] T. Stuckenschneider, M. L. Sanders, K. E. Devenney, J. A. Aaronson, V. Abeln, J. A. H. R. Claassen, E. Guinan, B. Lawlor, R. Meeusen, C. Montag, M. G. M. Olde Rikkert, M. C. Polidori, M. Reuter, R.-J. Schulz, T. Vogt, B. Weber, R. P. C. Kessels and S. Schneider. *NeuroExercise : The Effect of a 12-Month Exercise Intervention on Cognition in Mild Cognitive Impairment—A Multicenter Randomized Controlled Trial*. *Front. Aging Neurosci.*, vol. 12, page 621947, January 2021. (Cited on page 37.)
- [Sun 2015] X. Sun, W.-D. Chen and Y.-D. Wang. *β -Amyloid : The Key Peptide in the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease*. *Front. Pharmacol.*, vol. 6, September 2015. (Cited on page 4.)
- [Suppiah 2019] S. Suppiah, M.-A. Didier and S. Vinjamuri. *The Who, When, Why, and How of PET Amyloid Imaging in Management of Alzheimer’s Disease—Review of Literature and Interesting Images*. *Diagnostics*, vol. 9, no. 2, page 65, June 2019. (Cited on page 18.)
- [Swaminathan 2014] A. Swaminathan and G. A. Jicha. *Nutrition and Prevention of Alzheimer’s Dementia*. *Front. Aging Neurosci.*, vol. 6, October 2014. (Cited on page 36.)
- [Tae 2018] W. S. Tae, B. J. Ham, S. B. Pyun, S. H. Kang and B. J. Kim. *Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders*. *J Clin Neurol*, vol. 14, no. 2, pages 129–140, April 2018. (Cited on page 14.)
- [Takahashi 2017] R. H. Takahashi, T. Nagao and G. K. Gouras. *Plaque Formation and the Intraneuronal Accumulation of β -Amyloid in Alzheimer’s Disease : Intraneuronal Accumulation of β -Amyloid*. *Pathol Int*, vol. 67, no. 4, pages 185–193, April 2017. (Cited on page 4.)
- [Tarumi 2018] T. Tarumi and R. Zhang. *Cerebral Blood Flow in Normal Aging Adults : Cardiovascular Determinants, Clinical Implications, and Aerobic Fitness*. *J. Neurochem.*, vol. 144, no. 5, pages 595–608, March 2018. (Cited on page 32.)
- [Teipel 2010] S. J. Teipel, M. Ewers, S. Wolf, F. Jessen, H. Kölsch, S. Arlt, C. Luckhaus, P. Schönknecht, K. Schmidtke, I. Heuser, L. Frölich, G. Ende, J. Pantel, J. Wiltfang,

- F. Rakebrandt, O. Peters, C. Born, J. Kornhuber and H. Hampel. *Multicentre Variability of MRI-based Medial Temporal Lobe Volumetry in Alzheimer's Disease*. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, vol. 182, no. 3, pages 244–250, June 2010. (Cited on page 12.)
- [Teipel 2019] S. J. Teipel, J. O. Kuper-Smith, C. Bartels, F. Brosseron, M. Buchmann, K. Buerger, C. Catak, D. Janowitz, P. Dechent, L. Dobisch, B. Ertl-Wagner, K. Fließbach, J.-D. Haynes, M. T. Heneka, I. Kilimann, C. Laske, S. Li, F. Menne, C. D. Metzger, J. Priller, V. Pross, A. Ramirez, K. Scheffler, A. Schneider, A. Spottke, E. J. Spruth, M. Wagner, J. Wiltfang, S. Wolfsgruber, E. Düzel, F. Jessen, M. Dyrba and DELCODE study group. *Multicenter Tract-Based Analysis of Microstructural Lesions within the Alzheimer's Disease Spectrum : Association with Amyloid Pathology and Diagnostic Usefulness*. *J Alzheimers Dis*, vol. 72, no. 2, pages 455–465, 2019. (Cited on page 16.)
- [Thaipisuttikul 2022] P. Thaipisuttikul, K. Jaikla, S. Satthong and P. Wisajun. *Rate of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia in a Thai Hospital-based Population : A Retrospective Cohort*. *A&D Transl Res & Clin Interv*, vol. 8, no. 1, January 2022. (Cited on page 7.)
- [Thams 2020] F. Thams, A. Kuzmina, M. Backhaus, S.-C. Li, U. Grittner, D. Antonenko and A. Flöel. *Cognitive Training and Brain Stimulation in Prodromal Alzheimer's Disease (AD-Stim)—Study Protocol for a Double-Blind Randomized Controlled Phase IIb (Monocenter) Trial*. *Alz Res Therapy*, vol. 12, no. 1, page 142, December 2020. (Cited on page 32.)
- [Thomas Yeo 2011] B. T. Thomas Yeo, F. M. Krienen, J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, D. Lashkari, M. Hollinshead, J. L. Roffman, J. W. Smoller, L. Zöllei, J. R. Polimeni, B. Fischl, H. Liu and R. L. Buckner. *The Organization of the Human Cerebral Cortex Estimated by Intrinsic Functional Connectivity*. *Journal of Neurophysiology*, vol. 106, no. 3, pages 1125–1165, September 2011. (Cited on page 23.)
- [Thomas 2021] A. Thomas, M. Baillet, C. Proust-Lima, C. Féart, A. Foubert-Samier, C. Helmer, G. Catheline and C. Samieri. *Blood Polyunsaturated Omega-3 Fatty Acids, Brain Atrophy, Cognitive Decline, and Dementia Risk*. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 17, no. 3, pages 407–416, March 2021. (Cited on page 36.)
- [Tripathi 2022] S. M. Tripathi and A. D. Murray. *Alzheimer's Dementia : The Emerging Role of Positron Emission Tomography*. *Neuroscientist*, vol. 28, no. 5, pages 507–519, October 2022. (Cited on pages 18 and 19.)
- [Tromp 2015] D. Tromp, A. Dufour, S. Lithfous, T. Pebayle and O. Després. *Episodic Memory in Normal Aging and Alzheimer Disease : Insights from Imaging and Behavioral Studies*. *Ageing Research Reviews*, vol. 24, pages 232–262, November 2015. (Cited on page 3.)

- [Tsoi 2015] K. K. F. Tsoi, J. Y. C. Chan, H. W. Hirai, S. Y. S. Wong and T. C. Y. Kwok. *Cognitive Tests to Detect Dementia : A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Intern Med, vol. 175, no. 9, page 1450, September 2015. (Cited on page 8.)
- [Tuch 2004] D. S. Tuch. *Q-Ball Imaging*. Magn. Reson. Med., vol. 52, no. 6, pages 1358–1372, December 2004. (Cited on page 15.)
- [Tymofiyeva 2021] O. Tymofiyeva and R. Gaschler. *Training-Induced Neural Plasticity in Youth : A Systematic Review of Structural and Functional MRI Studies*. Front. Hum. Neurosci., vol. 14, page 497245, January 2021. (Cited on page 27.)
- [Uddin 2019] L. Q. Uddin, B. T. T. Yeo and R. N. Spreng. *Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks*. Brain Topogr, vol. 32, no. 6, pages 926–942, November 2019. (Cited on page 23.)
- [Uehara 2014] T. Uehara, T. Yamasaki, T. Okamoto, T. Koike, S. Kan, S. Miyauchi, J.-i. Kira and S. Tobimatsu. *Efficiency of a "Small-World" Brain Network Depends on Consciousness Level : A Resting-State fMRI Study*. Cerebral Cortex, vol. 24, no. 6, pages 1529–1539, June 2014. (Cited on pages vii and 26.)
- [Vaessen 2010] M. Vaessen, P. Hofman, H. Tijssen, A. Aldenkamp, J. Jansen and W. Backes. *The Effect and Reproducibility of Different Clinical DTI Gradient Sets on Small World Brain Connectivity Measures*. NeuroImage, vol. 51, no. 3, pages 1106–1116, July 2010. (Cited on page 16.)
- [van Balkom 2020] T. D. van Balkom, O. A. van den Heuvel, H. W. Berendse, Y. D. van der Werf and C. Vriend. *The Effects of Cognitive Training on Brain Network Activity and Connectivity in Aging and Neurodegenerative Diseases : A Systematic Review*. Neuropsychol Rev, vol. 30, no. 2, pages 267–286, June 2020. (Cited on pages 2 and 38.)
- [van Charante 2016] E. P. M. van Charante, E. Richard, L. S. Eurelings, J.-W. van Dalen, S. A. Ligthart, E. F. van Bussel, M. P. Hoeveraar-Blom, M. Vermeulen and W. A. van Gool. *Effectiveness of a 6-Year Multidomain Vascular Care Intervention to Prevent Dementia (preDIVA) : A Cluster-Randomised Controlled Trial*. The Lancet, vol. 388, no. 10046, pages 797–805, August 2016. (Cited on pages 36 and 145.)
- [van den Berg 2018] E. van den Berg, M. I. Geerlings, G. J. Biessels, P. J. Nederkoorn and R. P. Kloppenborg. *White Matter Hyperintensities and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease : A Domain-Specific Meta-Analysis*. J Alzheimers Dis, vol. 63, no. 2, pages 515–527, 2018. (Cited on page 17.)
- [van der Flier 2005] W. M. van der Flier. *Epidemiology and Risk Factors of Dementia*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, vol. 76, no. suppl_5, pages v2–v7, December 2005. (Cited on page 11.)

- [Vaz 2022] M. Vaz, V. Silva, C. Monteiro and S. Silvestre. *Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease : Challenges and Opportunities*. CIA, vol. Volume 17, pages 797–810, May 2022. (Cited on page 1.)
- [Vellas 2014] B. Vellas, I. Carrie, S. Gillette-Guyonnet, J. Touchon, T. Dantoine, J. F. Dartigues, M. N. Cuffi, S. Bordes, Y. Gasnier, P. Robert, L. Bories, O. Rouaud, F. Desclaux, K. Sudres, M. Bonnefoy, A. Pesce, C. Dufouil, S. Lehericy, M. Chupin, J. F. Mangin, P. Payoux, D. Adel, P. Legrand, D. Catheline, C. Kanony, M. Zaim, L. Molinier, N. Costa, J. Delrieu, T. Voisin, C. Faisant, F. Lala, F. Nou-rhashémi, Y. Rolland, G. A. Van Kan, C. Dupuy, C. Cantet, P. Cestac, S. Belleville, S. Willis, M. Cesari, M. W. Weiner, M. E. Soto, P. J. Ousset and S. Andrieu. *MAPT STUDY : A MULTIDOMAIN APPROACH FOR PREVENTING ALZHEIMER'S DISEASE : DESIGN AND BASELINE DATA*. J Prev Alzheimers Dis, vol. 1, no. 1, pages 13–22, June 2014. (Cited on pages 2, 121, 122, and 145.)
- [Verfaillie 2018] S. C. Verfaillie, A. Pichet Binette, E. Vachon-Pressseau, S. Tabrizi, M. Savard, P. Bellec, R. Ossenkoppele, P. Scheltens, W. M. van der Flier, J. C. Breitner, S. Villeneuve, P. Aisen, E. Anthal, M. Appleby, G. Ayranci, A. Barkun, T. Beaudry, P. Bellec, F. Benbouhoud, V. Bohbot, J. Brandt, J. Breitner, L. Carmo, E. Carrier Charles, M. Chakravarty, L. Cheewakriengkrai, L. Collins, B. Courtcot, D. Couture, S. Craft, C. Cuello, M. Dadar, C. Dansereau, DasSamir, D.-T. Marina, D. Dea, C. Debacker, R. Desautels, S. Dubuc, G. Duclair, M. Dufour, M. Eisenberg, R. El-Khoury, P. Etienne, A. Evans, A.-M. Faubert, F. Ferdinand, V. Fonov, D. Fontaine, J. Frappier, F. Joanne, G. Gagne, S. Gauthier, V. Gervais, R. Giles, J. Gonneaud, R. Gordon, R. Hoge, B. Hyman, Y. Ituria-Medina, C. Jack, J. Kat, C. Kazazian, Z. Khachaturian, D. Knopman, P. Kostopoulos, A. Labonte, M.-E. Lafaille-Magnan, T. Lee, J.-M. Leoutsakos, C. Lepage, I. Lepert, C. Madjar, L. Mahar, D. Maillet, J.-R. Maltais, A. Mathieu, S. Mathotaarachchi, G. Maultaup, G. Mayrand, P.-F. Meyer, D. Michaud, J. Miron, T. Montine, J. Morris, L.-M. Münter, V. Nair, J. Near, H. Newbold-Fox, P. Orban, V. Page, T. Pascoal, M. Petkova, C. Picard, A. Pichet Binette, G. Pogossova, J. Poirier, J. Pruessner, N. Rajah, P. Rioux, P. Rosa-Neto, M. Sager, E. F. Saint-Fort, M. Savard, R. Sperling, S. Tabrizi, A. Tam, C. Tardif, P. Tariot, E. Teigner, L. Theroux, R. Thomas, P.-J. Toussaint, J. Tremblay-Mercier, M. Tuwaig, I. Vallee, V. Venugopalan, S. Verfaillie, S. Villeneuve, J. Vogel, K. Wan, S. Wang and E. Yu. *Subjective Cognitive Decline Is Associated With Altered Default Mode Network Connectivity in Individuals With a Family History of Alzheimer's Disease*. Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, vol. 3, no. 5, pages 463–472, May 2018. (Cited on page 29.)
- [Vermunt 2019] L. Vermunt, S. A. Sikkes, A. Hout, R. Handels, I. Bos, W. M. Flier, S. Kern, P.-J. Ousset, P. Maruff, I. Skoog, F. R. Verhey, Y. Freund-Levi, M. Tsolaki, A. K. Wallin, M. Olde Rikkert, H. Soininen, L. Spuru, H. Zetterberg, K. Blennow, P. Scheltens, G. Muniz-Terrera, P. J. Visser, for the Alzheimer Disease Neuroima-

- ging Initiative, AIBL Research Group and ICTUS/DSA study groups. *Duration of Preclinical, Prodromal, and Dementia Stages of Alzheimer's Disease in Relation to Age, Sex, and APOE Genotype*. *Alzheimer's Dementia*, vol. 15, no. 7, pages 888–898, July 2019. (Cited on page 5.)
- [Vidal-Pineiro 2014] D. Vidal-Pineiro, C. Valls-Pedret, S. Fernández-Cabello, E. M. Arenaza-Urquijo, R. Sala-Llloch, E. Solana, N. Bargallón³, C. Junque[©], E. Ros and D. Bartràs-Faz. *Decreased Default Mode Network Connectivity Correlates with Age-Associated Structural and Cognitive Changes*. *Front. Aging Neurosci.*, vol. 6, September 2014. (Cited on page 28.)
- [Visser 2009] P. J. Visser, F. Verhey, D. L. Knol, P. Scheltens, L.-O. Wahlund, Y. Freund-Levi, M. Tsolaki, L. Minthon, A. K. Wallin, H. Hampel, K. Burger, T. Pirttila, H. Soininen, M. O. Rikkert, M. M. Verbeek, L. Spuru and K. Blennow. *Prevalence and Prognostic Value of CSF Markers of Alzheimer's Disease Pathology in Patients with Subjective Cognitive Impairment or Mild Cognitive Impairment in the DESCRIPA Study : A Prospective Cohort Study*. *The Lancet Neurology*, vol. 8, no. 7, pages 619–627, July 2009. (Cited on page 6.)
- [Viviano 2019] R. P. Viviano, J. M. Hayes, P. J. Pruitt, Z. J. Fernandez, S. van Rooden, J. van der Grond, S. A. Rombouts and J. S. Damoiseaux. *Aberrant Memory System Connectivity and Working Memory Performance in Subjective Cognitive Decline*. *NeuroImage*, vol. 185, pages 556–564, January 2019. (Cited on page 29.)
- [Viviano 2020] R. P. Viviano and J. S. Damoiseaux. *Functional Neuroimaging in Subjective Cognitive Decline : Current Status and a Research Path Forward*. *Alz Res Therapy*, vol. 12, no. 1, page 23, December 2020. (Cited on pages vii, 29, 38, 142, and 143.)
- [Votruba 2016] K. L. Votruba, C. Persad and B. Giordani. *Cognitive Deficits in Healthy Elderly Population With "Normal" Scores on the Mini-Mental State Examination*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, vol. 29, no. 3, pages 126–132, May 2016. (Cited on page 8.)
- [Vu 2016] A. T. Vu, J. S. Phillips, K. Kay, M. E. Phillips, M. R. Johnson, S. V. Shinkareva, S. Tubridy, R. Millin, M. Grossman, T. Gureckis, R. Bhattacharyya and E. Yacoub. *Using Precise Word Timing Information Improves Decoding Accuracy in a Multiband-Accelerated Multimodal Reading Experiment*. *Cognitive Neuropsychology*, vol. 33, no. 3-4, pages 265–275, May 2016. (Cited on page 20.)
- [Vyhnalek 2014] M. Vyhnalek, T. Nikolai, R. Andel, Z. Nedelska, E. Rubínová, H. Marková, J. Laczó, O. Bezdicek, K. Sheardova and J. Hort. *Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults*. *JAD*, vol. 42, no. s3, pages S81–S90, September 2014. (Cited on page 12.)
- [Wang 2004] L. Wang, G. Van Belle, P. K. Crane, W. A. Kukull, J. D. Bowen, W. C. McCormick and E. B. Larson. *Subjective Memory Deterioration and Future Dementia*

- in People Aged 65 and Older : SUBJECTIVE MEMORY DETERIORATION AND DEMENTIA*. Journal of the American Geriatrics Society, vol. 52, no. 12, pages 2045–2051, December 2004. (Cited on page 6.)
- [Wang 2006] L. Wang, Y. Zang, Y. He, M. Liang, X. Zhang, L. Tian, T. Wu, T. Jiang and K. Li. *Changes in Hippocampal Connectivity in the Early Stages of Alzheimer’s Disease : Evidence from Resting State fMRI*. NeuroImage, vol. 31, no. 2, pages 496–504, June 2006. (Cited on page 30.)
- [Wang 2010] J. Wang. *Graph-Based Network Analysis of Resting-State Functional MRI*. Front. Syst. Neurosci., 2010. (Cited on page 25.)
- [Wang 2013a] Y. Wang, S. L. Risacher, J. D. West, B. C. McDonald, T. R. Magee, M. R. Farlow, S. Gao, D. P. O’Neill and A. J. Saykin. *Altered Default Mode Network Connectivity in Older Adults with Cognitive Complaints and Amnesic Mild Cognitive Impairment*. J Alzheimers Dis, vol. 35, no. 4, pages 751–760, 2013. (Cited on page 29.)
- [Wang 2013b] Z. Wang, L. M. Chen, L. Négyessy, R. M. Friedman, A. Mishra, J. C. Gore and A. W. Roe. *The Relationship of Anatomical and Functional Connectivity to Resting-State Connectivity in Primate Somatosensory Cortex*. Neuron, vol. 78, no. 6, pages 1116–1126, June 2013. (Cited on page 22.)
- [Wang 2020] X. Wang, W. Huang, L. Su, Y. Xing, F. Jessen, Y. Sun, N. Shu and Y. Han. *Neuroimaging Advances Regarding Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer’s Disease*. Mol Neurodegeneration, vol. 15, no. 1, page 55, December 2020. (Cited on page 29.)
- [Wang 2022] Y.-Y. Wang, L. Yang, J. Zhang, X.-T. Zeng, Y. Wang and Y.-H. Jin. *The Effect of Cognitive Intervention on Cognitive Function in Older Adults With Alzheimer’s Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neuropsychol Rev, vol. 32, no. 2, pages 247–273, June 2022. (Cited on page 33.)
- [Wannamethee 2002] S. G. Wannamethee, G. D. Lowe, P. H. Whincup, A. Rumley, M. Walker and L. Lennon. *Physical Activity and Hemostatic and Inflammatory Variables in Elderly Men*. Circulation, vol. 105, no. 15, pages 1785–1790, April 2002. (Cited on page 32.)
- [Wechsler] D. Wechsler 1896-1981. *WAIS-R : Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. (Cited on page 121.)
- [Weintraub 2012] S. Weintraub, A. H. Wicklund and D. P. Salmon. *The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, vol. 2, no. 4, pages a006171–a006171, April 2012. (Cited on page 3.)
- [Wen 2019] Q. Wen, S. M. Mustafi, J. Li, S. L. Risacher, E. Tallman, S. A. Brown, J. D. West, J. Harezlak, M. R. Farlow, F. W. Unverzagt, S. Gao, L. G. Apostolova, A. J. Saykin and Y.-C. Wu. *White Matter Alterations in Early-stage Alzheimer’s*

- Disease : A Tract-specific Study. Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, vol. 11, no. 1, pages 576–587, December 2019. (Cited on page 16.)
- [Whitwell 2010] J. L. Whitwell. *Progression of Atrophy in Alzheimer's Disease and Related Disorders*. *Neurotox Res*, vol. 18, no. 3-4, pages 339–346, November 2010. (Cited on page 13.)
- [Winston 2012] G. P. Winston. *The Physical and Biological Basis of Quantitative Parameters Derived from Diffusion MRI*. *Quant Imaging Med Surg*, vol. 2, no. 4, pages 254–265, December 2012. (Cited on page 16.)
- [Wolk 2009] D. A. Wolk and W. E. Klunk. *Update on Amyloid Imaging : From Healthy Aging to Alzheimer's Disease*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 9, no. 5, pages 345–352, September 2009. (Cited on page 18.)
- [World Health Organization 2017] World Health Organization. *WHO Clinical Consortium on Healthy Ageing : Topic Focus : Frailty and Intrinsic Capacity : Report of Consortium Meeting, 1–2 December 2016 in Geneva, Switzerland*. Technical report WHO/FWC/ALC/17.2, World Health Organization, 2017. (Cited on page 123.)
- [World Health Organization 2019] World Health Organization. *Risk reduction of cognitive decline and dementia : WHO guidelines*. World Health Organization, Geneva, 2019. (Cited on pages 33 and 38.)
- [Wu 2011] L. Wu, P. Rosa-Neto and S. Gauthier. *Use of Biomarkers in Clinical Trials of Alzheimer Disease : From Concept to Application*. *Mol Diagn Ther*, vol. 15, no. 6, pages 313–325, December 2011. (Cited on pages vii and 17.)
- [Xiong 2022] J. Xiong, S. S. Kang, Z. Wang, X. Liu, T.-C. Kuo, F. Korkmaz, A. Padilla, S. Miyashita, P. Chan, Z. Zhang, P. Katsel, J. Burgess, A. Gumerova, K. Ievleva, D. Sant, S.-P. Yu, V. Muradova, T. Frolinger, D. Lizneva, J. Iqbal, K. A. Goosens, S. Gera, C. J. Rosen, V. Haroutunian, V. Ryu, T. Yuen, M. Zaidi and K. Ye. *FSH Blockade Improves Cognition in Mice with Alzheimer's Disease*. *Nature*, vol. 603, no. 7901, pages 470–476, March 2022. (Cited on page 11.)
- [Xu 2022] X. Xu, K. Chew, Z. Wong, A. Phua, E. Chong, C. Teo, N. Sathe, Y. Chooi, W. Chia, C. Henry, E. Chew, M. Wang, A. Maier, N. Kandiah and C.-H. Chen. *The SINGapore GERiatric Intervention Study to Reduce Cognitive Decline and Physical Frailty (SINGER) : Study Design and Protocol*. *J Prev Alz Dis*, pages 1–9, 2022. (Cited on page 144.)
- [Yan 2020] L. Yan, Y. Xie, S. K. Satyanarayanan, H. Zeng, Q. Liu, M. Huang, Y. Ma, J.-B. Wan, X. Yao, K.-P. Su and H. Su. *Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Promote Brain-to-Blood Clearance of β -Amyloid in a Mouse Model with Alzheimer's Disease*. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 85, pages 35–45, March 2020. (Cited on page 34.)

- [Yang 2007] H. Yang, X.-Y. Long, Y. Yang, H. Yan, C.-Z. Zhu, X.-P. Zhou, Y.-F. Zang and Q.-Y. Gong. *Amplitude of Low Frequency Fluctuation within Visual Areas Revealed by Resting-State Functional MRI*. *NeuroImage*, vol. 36, no. 1, pages 144–152, May 2007. (Cited on page 25.)
- [Yasuno 2015] F. Yasuno, H. Kazui, A. Yamamoto, N. Morita, K. Kajimoto, M. Ihara, A. Taguchi, K. Matsuoka, J. Kosaka, T. Tanaka, T. Kudo, M. Takeda, K. Nagatsuka, H. Iida and T. Kishimoto. *Resting-State Synchrony between the Retrosplenial Cortex and Anterior Medial Cortical Structures Relates to Memory Complaints in Subjective Cognitive Impairment*. *Neurobiol Aging*, vol. 36, no. 6, pages 2145–2152, June 2015. (Cited on page 29.)
- [Yin 2015] R.-H. Yin, L. Tan, Y. Liu, W.-Y. Wang, H.-F. Wang, T. Jiang, Joaquim Radua, Y. Zhang, J. Gao, E. Canu, R. Migliaccio, M. Filippi, M. L. Gorno-Tempini and J.-T. Yu. *Multimodal Voxel-Based Meta-Analysis of White Matter Abnormalities in Alzheimer's Disease*. *JAD*, vol. 47, no. 2, pages 495–507, July 2015. (Cited on page 16.)
- [Yoneda 2021] T. Yoneda, N. A. Lewis, J. E. Knight, J. Rush, R. Vendittelli, L. Kleindam, J. Hyun, A. M. Piccinin, S. M. Hofer, E. O. Hoogendijk, C. A. Derby, M. Scherer, S. Riedel-Heller, M. Wagner, A. van den Hout, W. Wang, D. A. Bennett and G. Muniz-Terrera. *The Importance of Engaging in Physical Activity in Older Adulthood for Transitions Between Cognitive Status Categories and Death : A Coordinated Analysis of 14 Longitudinal Studies*. *The Journals of Gerontology : Series A*, vol. 76, no. 9, pages 1661–1667, August 2021. (Cited on page 33.)
- [Yoshizawa 2010] M. Yoshizawa, S. Maeda, A. Miyaki, M. Misono, Y. Choi, N. Shimojo, R. Ajisaka and H. Tanaka. *Additive Beneficial Effects of Lactotripeptides Intake With Regular Exercise on Endothelium-Dependent Dilatation in Postmenopausal Women*. *American Journal of Hypertension*, vol. 23, no. 4, pages 368–372, April 2010. (Cited on page 34.)
- [Younes 2019] L. Younes, M. Albert, A. Moghekar, A. Soldan, C. Pettigrew and M. I. Miller. *Identifying Changepoints in Biomarkers During the Preclinical Phase of Alzheimer's Disease*. *Front. Aging Neurosci.*, vol. 11, page 74, April 2019. (Cited on page 5.)
- [Yu 2009] Z. Yu, X. Ye, J. Wang, Q. Qi, O. H. Franco, K. L. Rennie, A. Pan, H. Li, Y. Liu, F. B. Hu and X. Lin. *Associations of Physical Activity With Inflammatory Factors, Adipocytokines, and Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older Chinese People*. *Circulation*, vol. 119, no. 23, pages 2969–2977, June 2009. (Cited on page 32.)
- [Yu 2020] J.-T. Yu, W. Xu, C.-C. Tan, S. Andrieu, J. Suckling, E. Evangelou, A. Pan, C. Zhang, J. Jia, L. Feng, E.-H. Kua, Y.-J. Wang, H.-F. Wang, M.-S. Tan, J.-Q. Li, X.-H. Hou, Y. Wan, L. Tan, V. Mok, L. Tan, Q. Dong, J. Touchon, S. Gauthier,

- P. S. Aisen and B. Vellas. *Evidence-Based Prevention of Alzheimer's Disease : Systematic Review and Meta-Analysis of 243 Observational Prospective Studies and 153 Randomised Controlled Trials*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, vol. 91, no. 11, pages 1201–1209, November 2020. (Cited on pages 37 and 38.)
- [Zang 2004] Y. Zang, T. Jiang, Y. Lu, Y. He and L. Tian. *Regional Homogeneity Approach to fMRI Data Analysis*. NeuroImage, vol. 22, no. 1, pages 394–400, May 2004. (Cited on page 25.)
- [Zhao 2019] W. Zhao, X. Wang, C. Yin, M. He, S. Li and Y. Han. *Trajectories of the Hippocampal Subfields Atrophy in the Alzheimer's Disease : A Structural Imaging Study*. Front. Neuroinform., vol. 13, page 13, March 2019. (Cited on page 12.)
- [Zhou 2008] Y. Zhou, J. H. Dougherty, K. F. Hubner, B. Bai, R. L. Cannon and R. K. Hutson. *Abnormal Connectivity in the Posterior Cingulate and Hippocampus in Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment*. Alzheimer's & Dementia, vol. 4, no. 4, pages 265–270, July 2008. (Cited on page 30.)
- [Zhou 2010] J. Zhou, M. D. Greicius, E. D. Gennatas, M. E. Growdon, J. Y. Jang, G. D. Rabinovici, J. H. Kramer, M. Weiner, B. L. Miller and W. W. Seeley. *Divergent Network Connectivity Changes in Behavioural Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease*. Brain, vol. 133, no. 5, pages 1352–1367, May 2010. (Cited on page 30.)
- [Zhou 2018] X. Zhou, K. E. Sakaie, J. P. Debbins, S. Narayanan, R. J. Fox and M. J. Lowe. *Scan-Rescan Repeatability and Cross-Scanner Comparability of DTI Metrics in Healthy Subjects in the SPRINT-MS Multicenter Trial*. Magnetic Resonance Imaging, vol. 53, pages 105–111, November 2018. (Cited on page 16.)
- [Zhou 2020] X.-L. Zhou, L.-N. Wang, J. Wang, L. Zhou and X.-H. Shen. *Effects of Exercise Interventions for Specific Cognitive Domains in Old Adults with Mild Cognitive Impairment : A Meta-Analysis and Subgroup Analysis of Randomized Controlled Trials*. Medicine, vol. 99, no. 31, page e20105, July 2020. (Cited on page 33.)
- [Zhou 2022] S. Zhou, S. Chen, X. Liu, Y. Zhang, M. Zhao and W. Li. *Physical Activity Improves Cognition and Activities of Daily Living in Adults with Alzheimer's Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. IJERPH, vol. 19, no. 3, page 1216, January 2022. (Cited on page 33.)
- [Zhuang 2018] F.-J. Zhuang, Y. Chen, W.-B. He and Z.-Y. Cai. *Prevalence of White Matter Hyperintensities Increases with Age*. Neural Regen Res, vol. 13, no. 12, page 2141, 2018. (Cited on page 17.)
- [Zugno 2015] A. I. Zugno, L. Canever, G. Mastella, A. S. Heylmann, M. B. Oliveira, A. V. Steckert, A. A. Castro, F. D. Pizzol, J. Quevedo and C. S. Gama. *Effects of Omega-3 Supplementation on Interleukin and Neurotrophin Levels in an Animal Model of Schizophrenia*. An. Acad. Bras. Ciênc., vol. 87, no. 2 suppl, pages 1475–1486, August 2015. (Cited on page 34.)

- [Zuo 2010] X.-N. Zuo, C. Kelly, J. S. Adelstein, D. F. Klein, F. X. Castellanos and M. P. Milham. *Reliable Intrinsic Connectivity Networks : Test-Retest Evaluation Using ICA and Dual Regression Approach*. *NeuroImage*, vol. 49, no. 3, pages 2163–2177, February 2010. (Cited on page 23.)