Normandie Université

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

Imagerie du locus coeruleus dans le vieillissement : relations avec l'intégrité cérébrale, les biomarqueurs de maladie d'Alzheimer, la structure du sommeil et les aspects psychoaffectifs

Présentée et soutenue par

FOYARD EMILIE

Thèse soutenue le 30/09/2026

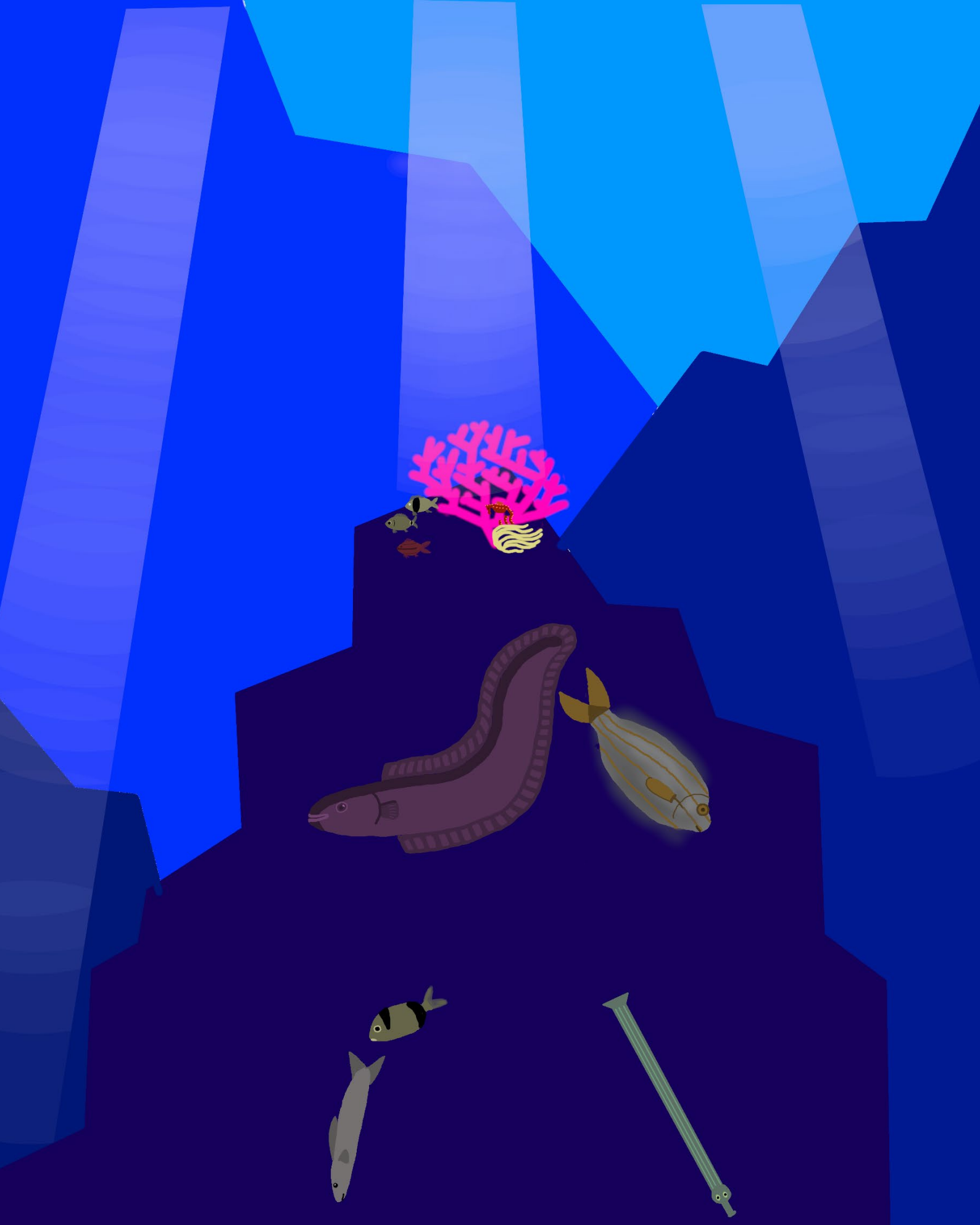
devant le jury composé de :

M. DE FLORES ROBIN	Chercheur - UCN - Université de Caen Normandie	Directeur de thèse
M. BUI THANH-HUY ERIC	Professeur des universités PraticienHosp - UCN - Université de Caen Normandie	Co-directeur de thèse
MME POTIER MARIE CLAUDE	Directrice de recherche - Institut du Cerveau	Président du jury
M. PARIENTE JEREMIE	Professeur des universités PraticienHosp - Université de Toulouse 3 - Paul Sabatier	Membre du jury
MME REMY FLORENCE	Professeur des universités - Université de Toulouse	Membre du jury
M. LEHERICY STEPHANE	Professeur des universités PraticienHosp - Institut du Cerveau	Rapporteur du jury

Thèse dirigée par **DE FLORES ROBIN** (Mécanismes pathologiques et interventions basées sur le mode de vie dans les troubles cérébraux (Caen ; 2026-....)-NEUROPRESAGE) et **BUI THANH-HUY ERIC** (Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH))

ED 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

NEURO presage



Réalisé dans le cadre du concours d'illustration scientifique de la fête de la science 2024

“ La connaissance est une navigation dans un océan d’incertitudes à travers des archipels de certitudes. ”

Edgar Morin

Remerciements

“ Notre succès ne dépend pas seulement de nous, mais aussi, du soutien de ceux qui nous entourent. ”

Lucie Milebou-Aubusson

Mes premiers remerciements vont bien sûr aux membres de mon jury de thèse, la **Dr Marie-Claude Potier**, le Pr **Stéphane Lehéricy**, la **Dr Florence Rémy** et le **Pr Jérémie Pariente**. Merci pour le temps que vous avez accepté d'accorder à l'évaluation de mon travail de thèse. La qualité de vos travaux et l'excellence de vos parcours promettent des échanges d'une grande richesse, dont je me réjouis par avance. Je suis certaine qu'ils nourriront la suite de mon cursus en médecine et recherche.

Ensuite, je souhaite adresser un immense merci à **Robin**, pour son encadrement tout au long de ma thèse. Tu t'es montré extrêmement disponible chaque fois que j'en avais besoin (même en congé paternité !), tout en me laissant de l'autonomie. Tu m'as réellement fait confiance, à la fois lors de nos discussions où j'ai senti que ma parole était écoutée et avait de la valeur et à la fois dans les tâches que tu m'as confiées, qui pouvaient être ambitieuses, comme lorsqu'il s'agissait de mettre en place des techniques d'imagerie n'ayant pas été utilisées précédemment dans l'équipe. Cette ouverture au dialogue n'était pas de l'indécision et tu m'as aidée à garder un cap clair et réaliste, en te montrant parfois catégorique sur des décisions que je ne regrette pas. Tu as su me dire quand je faisais quelque chose de bien, et également ce qui pouvait être amélioré. Tes connaissances étendues et réflexions ont également nourri nos échanges et ont grandement contribué à ce travail de thèse. En somme, tu m'as offert un cadre au sein duquel j'ai pu m'épanouir scientifiquement. J'ai également apprécié d'aller avec toi en congrès (spécial dédicace à l'auto passion café). Je sais que j'ai énormément de chance de t'avoir eu pour directeur de thèse et je te remercie pour tout !

Éric, merci m'avoir aidée à préparer la suite de mon double cursus médecine-recherche, en m'expliquant les différentes voies possibles et leurs implications concrètes, ainsi qu'en m'accueillant plusieurs jours en stage dans ton service de psychiatrie. Merci également pour ta contribution efficace à la préparation de mon article sur le trouble du deuil prolongé.

Merci également à **Géraldine** alias GR et **Gaël** alias g pour m'avoir apporté votre expertise, respectivement pour mon article sur le sommeil et sur l'intégrité cérébrale et les biomarqueurs de maladie d'Alzheimer. Merci aussi pour encourager la collaboration au sein de l'équipe et sa cohésion, ça fonctionne ! Merci aussi Gaël pour être aussi joueuse, entre les batailles de nerf, les descentes de toboggan, les blagues 1er avril et la soirée grosses lasagnes (avec **Élise** et **Mathis**), l'ambiance est plus fun grâce à toi ! Et merci Géraldine, **Florence**, **Oriane**, **Marion** et **Stéphane** pour l'organisation des différentes après-midis d'équipe : entre le char à voiles, le kayak, le jeu de piste et Prison Island, les programmes étaient variés et on s'est bien amusées !

Merci également à **Stéphane** d'avoir répondu à mes questions sur le sommeil, à **Marion** et **Oriane** sur la neuropsychologie, à Thomas sur l'ICG, à **Florence** et **Brigitte** de m'avoir formée en neuroimagerie et à **Pierre** pour sa contribution sur les fuseaux de sommeil. Merci également aux personnes qui ont imaginé l'étude Age-Well, ont obtenu les autorisations réglementaires, ont acquis les données et les ont prétraitées, et merci bien sûr aux participants et participantes de cette étude. C'est grâce à vous que j'ai pu accéder à des données extrêmement riches et d'une grande qualité, qui ont permis ce travail de thèse.

Merci aussi à **Aurélia**, **Charlotte** et anciennement **Valérie**, sans qui on ne pourrait partir ni en congrès, ni en congés.

Un remerciement spécial pour **Tao**, qui a travaillé sur mon sujet de thèse en M2. D'abord, le travail que tu as fourni lors de ce stage m'a permis de gagner un temps précieux. Le hasard a ensuite fait que nous sommes devenu·e·s colocs pour deux ans, et c'était très chouette de vivre avec toi ! On a fait de belles choses ensemble et j'espère que tu pourras concrétiser d'autres super idées engagées dont tu m'as parlé. Merci aussi à **Chloé**, mon autre coloc pour ces deux dernières années. J'ai également beaucoup apprécié ta compagnie. Je voudrais rendre hommage à nos moments à 3, les soirées où on est allé danser, les restos et goûter en ville, les actions Afev, mais aussi simplement manger ensemble et vous regarder vous chamailler, rire, ou écouter le rire puissant de Chloé. Merci aussi à mes premiers colocs, **Maëlie** et **Jocelyn**. Vous m'avez très bien accueillie à Caen (je suis encore impressionnée de comment Jocelyn a porté ma très lourde valise de déménagement, sans effort apparent, pour monter 3 étages). Je n'ai pas gagné aux fléchettes, mais j'ai gagné de super soirées avec vous !

Je remercie également chacun et chacune des doctorantes avec qui j'ai partagé ces trois années. Vous êtes de véritables amies et votre sympathie, votre soutien et votre grain de folie ont illuminé l'ensemble de ma thèse. Passer les pauses avec vous, mais aussi des soirées jeux de société, bar, apéro-plage, galette des rois, pétanque et j'en oublie sans doute, c'était trop bien ! Vous avez été un vrai groupe d'amies, mon principal à Caen et je ne pouvais pas espérer mieux. Cœur sur vous toutes ! Ça m'a aussi aidé à pouvoir discuter avec vous de science (comment ça je ne fais pas une thèse sur les croisements d'agrumes ?), de méthodo et des aspects plus administratifs de la thèse, merci pour ça. Avant de passer aux remerciements individuels, je voudrais mentionner le groupe QC avec qui on a fait un gros travail collectif. Bravo tout le monde !

Et c'est parti ! Merci **Didine** pour ton souci des autres et ton envie d'être ensemble. Écoute pas les rageuses tes pas de danse sont top ! Et c'était chouette de voyager ensemble à Dresde ! Merci **Madame Bob** pour ton autodérision, et aussi pour les conseils sur la fin de thèse. C'était un plaisir d'être ta voisine d'hémisphère pour un temps, et de croiser Blandine et toi en manif ! Merci **Audédé** pour ta spontanéité et ton humour pince-sans-rire. Merci aussi de m'avoir fait découvrir Chauffer dans la noirceur, j'ai adoré et on y a passé de chouettes moments ensemble ! Merci **la Boulz** pour tes anecdotes sans filtre et ta bonne humeur. Merci aussi pour l'organisation des chasses aux œufs ! Merci **Big Brain** pour être toi, c'est-à-dire très politisée, très nerd et très cultivée, j'adore. Merci **Maëlle**, t'abuses un peu de ne venir à aucune réunion, mais bon. T'es là aux pauses et c'est déjà super ! Merci pour ton dramatisme et ta sincérité. Merci **Debz** pour ton soutien sans faille, ton altruisme que tu fais semblant de vouloir cacher. Merci aussi pour les moments de spontanéité joyeuse que tu laisses parfois éclore. Merci **Mathilde** pour tes commentaires acides sur l'actu. Merci **Élise** pour être posée mais aussi goofy. N'oublie pas de préserver ta santé mentale et physique, notamment par rapport à ton rythme de travail. Merci **Anne-Lolo** pour ton expressivité et ta spontanéité. Il faudra vraiment qu'on se le fasse ce karaoké, mais déjà le blind test dans le bureau c'était sympa ! Merci, **tonton Lélé**, d'être fun et pour les plantes. La misère est décédée (misère !), mais l'autre va bien, promis. Je voudrais aussi rendre hommage ici au meilleur Bô-bun de Paris. Merci **Nanou** pour ton énergie de diablotine et pour réussir l'exploit d'être agréablement mauvaise perdante ! Merci **Aristoto** pour avoir été dispo pour mon article 3, pour les citations que tu nous as léguées dans l'hémisphère droit et ton humour. Merci **Mathis** de m'avoir accordé quelques danses et pour tes titres de présentations. Merci **Petit Toto** pour ta sincérité. Merci **Ninis** pour allier candeur et blagues osées. Vous faites tous les deux une fière relève pour la médit ! Merci à **Inès** à qui j'ai légué ma place dans l'hémisphère gauche, c'est agréable de partager le bureau avec toi. **Anaëlle** et **Cléo**, on a peu eu l'occasion de passer

du temps ensemble, mais c'était chouette aussi d'être avec vous dans ces moments-là. Merci **Caroline** et **Clément** pour le thé. Trop classe le soubassophone !

Merci aussi à **mes parents** pour leur soutien depuis toujours sans lequel je ne serais pas arrivée jusque-là. Je vous aime. Et merci Maman pour la magnifique mise en page ! Merci aussi à **Quentin** et **Flo** d'avoir donné des nouvelles aux visio-familles, ça faisait plaisir !

Merci **Max**, je te l'ai déjà dit, mais je te considère comme un meilleur ami. Je sais que je peux toujours compter sur toi si j'ai besoin de parler à quelqu'un, merci pour ça. J'apprécie que tu sois toujours aussi passionné et que l'on partage des valeurs. C'était trop bien d'aller à Berlin ensemble, les nouvel ans aussi, et plus largement c'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi !

Merci **Sophie** et **Marc** pour m'avoir accueillie pour la fin de ma rédaction et pour tes petites attentions, Sophie. Merci **Élisabeth** pour m'avoir aussi accueillie quelques fois et invitée au musée, pour ta franchise et ta générosité. Merci **Papi** et **Mamie** pour être fiers de moi. Merci **David** pour les bons plans et conseils. Merci à ma famille maternelle, **Nathalie**, **Sylvie**, **Pierre**, **Fabien**, **Lucie**, **Cécile**, **Jérémie**, **Samuel** et **Marie** pour les moments festifs partagés.

Merci à mes amies rencontrées à Toulouse, et en premier lieu à ma meilleure amie **Nina**. Je suis super heureuse de t'avoir dans ma vie. Tu es honnête, toujours bien intentionnée. Merci pour le fait de pouvoir être 100% moi-même avec toi en sachant que tu ne jugeras pas. Merci aussi de m'avoir accueillie à Saint-Malo et m'avoir fait visiter, j'ai kiffé notre expédition au Mont Saint-Michel ! Merci **Lisa**, **Lucile**, **Marthe**, **Manon**, **Clara**, **Sarah**, **Émilie**, **Christopher**, **Benjamin** et **Hana** pour les super moments qu'on a passés ensemble quand j'ai pu venir vous voir à Toulouse ou Paris.

Merci aussi aux gens du rock, avec qui j'ai passé des soirées incroyables ! Merci **Laurence** pour l'organisation et de mettre en place cette super ambiance !

Liste des abréviations

APP : *amyloid precursor protein* ou protéine précurseure de l'amyloïde

ARIA : amyloid-related imaging abnormalities

BDNF : brain derived neurotrophic factor

DAM : *disease associated microglia* ou microglie associée à la maladie

CA : corne d'Ammon

CDR : clinical dementia rating scale

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CRH : *corticotropin releasing hormone* ou hormone de libération de la corticotropine

DYRK1A : dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A

fALFF : *fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations* ou amplitude fractionnelle des fluctuations de basses fréquences

FDG : fluorodésoxyglucose

GABA : *γ-aminobutyric acid* ou acide γ-aminobutyrique

GFAP : glial fibrillary acidic protein

ICBM : International Consortium for Brain Mapping

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IRM-MT : imagerie par résonance magnétique pondérée en T1 avec transfert de magnétisation

LC : locus coeruleus

LCR : liquide céphalo-rachidien

LPS : lipopolysaccharide

MA : maladie d'Alzheimer

MCP-1 : *monocytes chemoattractant protein 1* ou protéine chimiotactique des monocytes 1

MAO-A : monoamine oxydase A

MMSE : mini mental state examination

MNI : Montreal Neurology Institute

MTBR-tau243 : *microtubule binding region of tau243* ou domaine de liaison des microtubules incluant le résidu 243

NA : noradrénaline

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NPY : neuropeptide Y

PART : *primary age-related tauopathy* ou tauopathie primaire liée à l'âge

P-tau : protéine tau hyperphosphorylée

Tau : tubulin associated unit

TEP : tomographie par émission de positons

TSPT : trouble du stress post-traumatique

Table des matières

CADRE THÉORIQUE 13

1. Le locus coeruleus 14
   - 1.1. Anatomie 14
   - 1.2. Neurotransmetteurs et neuromélanine 16
   - 1.3. Rôles physiologiques 18
   - 1.4. Vulnérabilité 28
   - 1.5. Imagerie 29

2. Le vieillissement cérébral physiologique 36
   - 2.1. Imagerie 37
   - 2.2. Tauopathie primaire liée à l'âge 39
   - 2.3. Cognition 42
   - 2.4. Sommeil 46
   - 2.5. Altérations du locus coeruleus 48
   - 2.6. Liens entre imagerie du locus coeruleus et altérations cérébrales au cours du vieillissement normal 49
   - 2.7. Liens entre imagerie du locus coeruleus et altérations du fonctionnement au cours du vieillissement normal 50

3. La maladie d'Alzheimer 53
   - 3.1. Physiopathologie 53
   - 3.2. Symptômes 62
   - 3.3. Diagnostic et traitements 65
   - 3.4. Altérations du locus coeruleus 74
   - 3.5. Liens entre imagerie du locus coeruleus et symptômes de maladie d'Alzheimer 76
   - 3.6. Liens entre imagerie du locus coeruleus et biomarqueurs de maladie d'Alzheimer 78

4. Autres maladies neurodégénératives 79
   - 4.1. Autres tauopathies 79
   - 4.2. α-synucléinopathies 87

5. Autres maladies impliquant le locus coeruleus 94
5.1. Trisomie 21 94
5.2. Troubles du sommeil 98
5.3. Psychiatrie 101
6. Résumé 104

PARTIE EXPÉRIMENTALE 105

1. Problématique et objectif de la thèse 106
2. Contexte général de la thèse 107
2.1. Essai clinique Age-Well 107
2.2. Imagerie du locus coeruleus 109
3. Première étude : *Altered locus coeruleus links to atrophy and hypometabolism in individuals with high Alzheimer's disease biomarkers* 112
4. Deuxième étude : *Fast sleep spindles and locus coeruleus neuroimaging: pulling the thread of AD risk* 154
5. Troisième étude : *Big locus coeruleus, prolonged grief? A neuroimaging study in older adults* 199

DISCUSSION 242

1. Synthèse des résultats 243
2. Considérations méthodologiques pour l'étude du locus coeruleus en imagerie 244
2.1. IRM structurelle 244
2.2. IRM fonctionnelle 246
3. L'hyperactivité tonique du locus coeruleus, une cause commune à de nombreux troubles ? 248
3.1. Causes de l'hyperactivité du locus coeruleus 248
3.2. Conséquences de l'hyperactivité du locus coeruleus 251

4. Traitements ciblant le système noradrénergique dans les troubles associées au vieillissement 256
4.1. Agonistes et antagonistes α_2-adrénergiques 256
4.2. Antagonistes et agonistes β-adrénergiques 257
4.3. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline 258
4.4. Stimulation du nerf vague 259
5. Perspectives cliniques de l'étude du locus coeruleus en IRM structurelle 260
5.1. Harmonisation des mesures 261
5.2. Applications cliniques potentielles 262
6. Conclusion 264

RÉFÉRENCES **266**

ANNEXES **356**

1. *Fully automated segmentation of the locus coeruleus: application to assess the effects of age, sex and education (preprint)* 357
2. Collaboration à des études publiées 378
2.1. Saul, E., Chauveau, L., Landeau, B., Lasserve, J., Montagne, B., Foyard, E., Poisnel, G., Chételat, G., de Flores, R., & Medit-Ageing Research Group (2026). *Structural and molecular determinants of medial temporal lobe network vulnerability in aging and Alzheimer's disease. Alzheimer's research & therapy,* 10.1186/s13195-026-02125-1. 378
2.2. Soussi, C., Gonneaud, J., Cabé, N., Laniepce, A., Marchant, N. L., Collette, F., de Flores, R., Foyard, E., Landeau, B., Mezenge, F., Chételat, G., Segobin, S., Pitel, A. L., & Medit-Ageing Research Group (2026). *Higher amyloid deposition and lower white matter volume in cognitively healthy seniors exceeding French alcohol recommendations. EBioMedicine,* 130, 106376. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2026.106376 433
3. Curriculum vitae 447

CADRE THÉORIQUE

1. Le locus coeruleus

1.1. Anatomie

L'ensemble de mon travail de thèse s'intéresse à un petit noyau du tronc cérébral : le locus coeruleus (LC). Il s'agit en réalité d'un ensemble de deux noyaux symétriques, mesurant en moyenne 14,5 mm de long et 1,4 mm de large, soit la taille d'un grain de riz, avec une forme proche d'un cylindre. Sa partie médiane présente un diamètre légèrement réduit, mais correspond à la zone où la densité neuronale est la plus importante (Fernandes et al., 2012 ; D. German et al., 1988 ; Manaye et al., 1995). Le LC est situé à la face dorsale du pont, entre le plancher du 4e ventricule et la jonction pontomédullaire (Fernandes et al., 2012). Les dendrites de ses neurones s'étendent largement au-delà de ses limites anatomiques, formant une région périphérique appelée péri-locus coeruleus (péri-LC) (Aston-Jones et al., 2004 ; Shipley et al., 1996 ; Swanson, 1975).

Les neurones du LC présentent des morphologies variées: certains sont multipolaires, grands et peu pigmentés ou petits et contenant davantage de pigment (la neuromélanine, c'est-à-dire la mélanine neuronale, voir partie 1.2) ; d'autres sont bipolaires, eux aussi de différentes tailles. Les grands neurones sont minoritaires. Ils sont cependant plus nombreux dans la partie rostrale du LC que dans sa partie caudale. Les neurones les plus abondants sont ainsi les petits neurones multipolaires, mais leur densité diminue en se rapprochant de la partie caudale, où les petits neurones bipolaires sont majoritaires (Chan-Palay & Asan, 1989).

Malgré sa petite taille, le LC possède des afférences et efférences très étendues, qui le connectent à la majeure partie du cortex, aux autres noyaux du tronc cérébral, à des structures sous-corticales telles que le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale et l'hippocampe, ainsi qu'au cervelet et à la moelle épinière (Benarroch, 2018). Ses efférences comprennent des connexions synaptiques directes, mais la majorité de son innervation du cortex et de la moelle épinière se fait via des varicosités lui permettant de libérer de manière diffuse des neurotransmetteurs dans l'espace extracellulaire (Descarries et al., 1977 ; Ridet et al., 1993). Le LC innerve également le cortex de façon indirecte par le relais du thalamus (Ao et al., 2021 ; Krout et al., 2002 ; L. Li et al., 2026) et du noyau basal de Meynert (Mesulam et al., 1983 ; Mesulam & Geula, 1988 ; Smiley & Mesulam, 1999). Chez l'humain, les différentes études en IRM fonctionnelle et de diffusion ainsi qu'en *post-mortem* menées pour déterminer les régions cérébrales les plus fortement connectées au LC ont montré des résultats hétérogènes (Gaspar et al., 1989 ; Jacobs et al., 2018 ; Liebe et al., 2022).

Nous reviendrons dans la partie 1.3 sur les régions cérébrales médiant certaines fonctions physiologiques du LC, illustrées dans la Figure 1.

Les premières études s'intéressant au LC l'ont considéré comme une structure homogène, exerçant une action unifiée sur ses différentes aires de projection (Poe et al., 2020). Plus tard, des études chez le rongeur ont remis en cause cette vision, en montrant qu'il existe une organisation spatiale au sein du LC : les neurones projetant sur le septum, l'hippocampe, l'amygdale, le cortex, l'hippocampe et le thalamus sont préférentiellement localisée dans la partie supérieure du LC et distribués de manière homogène sur l'axe antéro-postérieur, à l'exception de ceux projetant sur le thalamus et l'hippocampe qui sont plus denses dans la partie postérieure et de ceux projetant sur le cortex qui sont majoritairement médians. Les neurones projetant sur l'hypothalamus sont préférentiellement localisés dans la partie antérieure du LC, ceux projetant sur la moelle épinière sont préférentiellement inférieurs et postérieurs, et ceux projetant sur le cervelet, le noyau caudé et le putamen sont répartis sur l'ensemble du LC (S. E. Loughlin et al., 1986 ; S. T. Mason & Fibiger, 1979 ; Satoh et al., 1977 ; L. A. Schwarz et al., 2015). De plus, les projections du LC sont majoritairement homolatérales (95% des projections corticales), mais entre 2,5% et 5% des neurones (en fonction des régions de projection) innervent les deux hémisphères à la fois (Holets et al., 1988 ; Room et al., 1981). Outre leurs différentes localisations au sein de LC, les neurones innervant des régions différentes peuvent se distinguer par leurs propriétés électrophysiologiques. Ainsi, bien que les neurones projetant sur le cortex préfrontal médial et ceux projetant sur l'hippocampe aient un taux de décharges spontané similaire, une même dose de noradrénaline (NA) inhibe davantage les neurones projetant sur l'hippocampe que ceux projetant sur le cortex préfrontal médial, suggérant une signalisation plus importante via les autorécepteurs α_2 (Wagner-Altendorf et al., 2019). Ces différences de propriétés électrophysiologiques pourraient permettre au LC d'apporter une innervation spécifique à chacune des régions sur lesquelles il se projette.

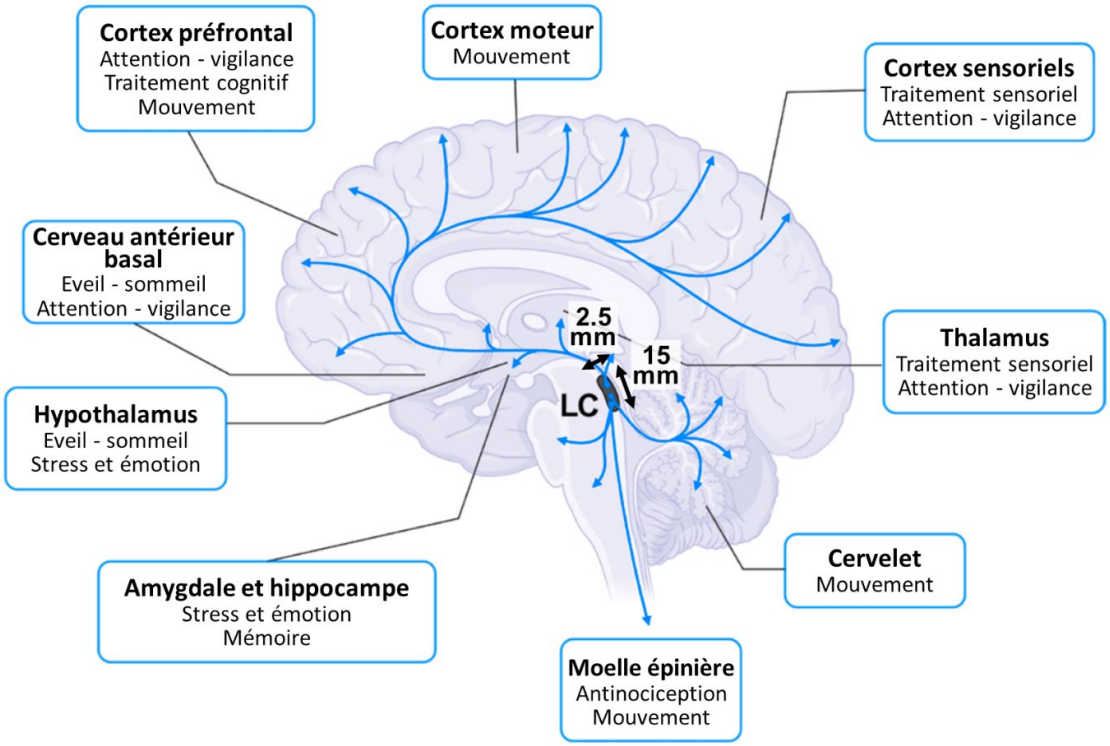


Figure 1 • Dimensions du LC et représentation de ses efférences. Les aires cérébrales médiant certaines de ses fonctions physiologiques sont indiquées. Adapté de Caestecker et al. (2025).

1.2. Neurotransmetteurs et neuromélanine

L'innervation des régions efférentes du LC se fait par différents neurotransmetteurs. Ainsi, la plupart des neurones du LC produisent de la **NA** (Dahlström & Fuxe, 1964). Parmi ceux-ci, une partie relargue également de la **dopamine** (Devoto et al., 2001, 2005), environ 30% produisent également du **neuropetide Y** (NPY) et 80% de la **galanine** (Allen et al., 1983 ; Chronwall et al., 1985 ; de Quidt & Emson, 1986 ; Fodor et al., 1992 ; Holets et al., 1988 ; Simpson et al., 1999 ; Xu et al., 1998). Il n'apparaît pas de correspondance entre la morphologie neuronale et les neurotransmetteurs produits (Holets et al., 1988) ; à l'exception de la **dynorphine B** (un opioïde), qui n'est produite que par des petits neurones multipolaires, non-pigmentés (Fodor et al., 1992). De plus, les neurones positifs au NPY sont localisés dans la partie dorsale du LC (de Quidt & Emson, 1986). Enfin, des neurones produisant de l'**acide γ-aminobutyrique** (GABA, pour *γ-aminobutyric acid*), distincts des neurones noradrénergiques et plus petits, sont présents à l'intérieur du LC ainsi qu'à proximité de sa partie dorso-médiale. Ils ont une activité inhibitrice sur les

neurones noradrénergiques (Aston-Jones et al., 2004 ; Breton-Provencher & Sur, 2019 ; Jin et al., 2016).

La production de NA et dans une moindre mesure celle de dopamine sont centrales pour que le LC exerce ses fonctions physiologiques, que nous détaillerons dans la partie 1.3. Le LC est en effet la principale source de NA cérébrale (Benarroch, 2018). Cependant, le métabolisme de ces neurotransmetteurs n'est pas sans danger : il génère un **stress oxydant**, avec un potentiel effet neurotoxique pour les neurones noradrénergiques. En effet, l'oxydation de la NA par la monoamine oxydase A (MAO-A) produit du 3,4-dihydroxyphénylglycolaldéhyde (DOPEGAL), qui favorise l'accumulation de protéine tau, pouvant conduire à la mort neuronale (Kang et al., 2020). L'oxydation de la dopamine par la MAO-A produit quant à elle du 3,4-dihydroxyphénylacétaldéhyde (DOPAL), lui aussi neurotoxique (Goldstein, 2021). Lorsque l'oxydation de la dopamine ou de la NA est spontanée ou induite par la présence de fer, elle produit des quinones, responsables d'un stress oxydant et pouvant être transformées en d'autres métabolites neurotoxiques, tels que la Cys-dopamine (Goldstein, 2021 ; Napolitano et al., 2011 ; Y. Sun et al., 2016).

Ainsi, plusieurs mécanismes permettent de prévenir cet effet neurotoxique. D'abord, la NA et la dopamine sont stockées dans des vésicules synaptiques, où elles sont protégées de l'oxydation. Si la production et la recapture de la NA ou de la dopamine sont plus rapide que leur transport vers les vésicules synaptiques par le transporteur vésiculaire de monoamine 2 (VMAT2), ces neurotransmetteurs, leurs métabolites oxydés et leur précurseur, la 3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPA) sont internalisés dans des autophagosomes où ils seront transformés en **neuromélanine** via des étapes supplémentaires d'oxydation et de polymérisation (Liang et al., 2004 ; Napolitano et al., 2011 ; Sulzer et al., 2000 ; Wakamatsu et al., 2015). Cela évite l'accumulation de ces métabolites dans le cytosol (Carballo-Carbajal et al., 2019). Cependant, les mécanismes exacts permettant la formation de la neuromélanine sont encore mal compris. En effet, on sait que la tyrosinase est l'enzyme impliquée dans la formation de mélanine des cellules de la peau et des cheveux, mais son expression dans le LC humain est débattue (Krainc et al., 2023). Sur le plan structurel, la neuromélanine forme des granules, constituées en leur centre de phéomélanine et à leur surface d'eumélanine (Bush et al., 2006). On retrouve ces deux mêmes molécules dans la mélanine des cheveux par exemple (Ito & Wakamatsu, 2011). Etant dérivées d'autophagosomes, les organelles contenant la neuromélanine contiennent aussi des protéines caractéristiques des lysosomes, ainsi que d'autres protéines, telles que l'α-synucléine et des protéines liées aux microtubules, dont la protéine tau (*tubulin associated unit*). Elles contiennent également des corps lipidiques, principalement constitués de dolichols et

d'acides dolichoïques. Ces deux types de lipides sont directement fixés aux molécules de neuromélanine (Zucca et al., 2018).

1.3. Rôles physiologiques

Couplage neuro-vasculaire et augmentation du gain synaptique

La libération de ses différents neurotransmetteurs permet au LC d'exercer une grande variété de rôles physiologiques, essentiels au fonctionnement cérébral, à l'adaptation face au stress et à différents processus homéostatiques. Ces différents rôles sont sous-tendus par deux modes distincts d'activation du LC : premièrement, l'activité tonique correspond à des potentiels d'action survenant à une fréquence relativement faible (0 à 15 Hz). Il s'agit d'une activité rythmique spontanée, modulée par des afférences excitatrices et inhibitrices. L'activité phasique du LC est au contraire une réponse transitoire à un stimulus, survenant sur une période de 15 à 70 ms et comprenant 2 à 3 potentiels d'action. Elle est suivie d'une période réfractaire d'environ 300 à 700 ms, où l'activité tonique du LC est réduite (Berridge & Waterhouse, 2003).

Ainsi, la libération phasique de NA favorise le **couplage neurovasculaire** en exerçant une action vasoconstrictrice étendue, tout en favorisant (en partie via une activation des interneurones inhibiteurs) une vasodilatation des vaisseaux situés à proximité des régions cérébrales actives (Giorgi et al., 2020). De même, la NA favorise l'activation de neurones en réponse à des stimuli excitateurs, tout en diminuant leur activité spontanée. Cette action a été résumée dans le modèle GANE, pour *Glutamate Amplifies Noradrenergic Effects*. Selon ce modèle, la libération phasique de NA en réponse à stimulus saillant (Berridge & Waterhouse, 2003 ; Dayan & Yu, 2006) active les récepteurs α_2 de haute affinité dans l'ensemble du cerveau, conduisant à une inhibition globale. Cependant, dans les régions cérébrales activées par ce même stimulus, une libération de glutamate a lieu, stimulant les neurones du LC projetant sur ces aires et conduisant à une libération accrue de NA. La concentration de NA est alors suffisante pour stimuler les récepteurs α_1 et β, qui ont un effet excitateur (pour plus de détails sur les récepteurs adrénergiques, voir Encadré 1 ou Civantos Calzada & Aleixandre De Artiñano, 2001 ; Motiejunaite et al., 2021 ; Ramos & Arnsten, 2007b ; Strader et al., 1983). La NA permet ainsi d'**amplifier le rapport signal sur bruit** de l'activité neuronale induite par le stimulus, avec une meilleure transmission de l'information entre les différentes aires cérébrales concernées (Aston-Jones & Cohen, 2005 ; Mather et al., 2016). L'activité **phasique** du LC semble ainsi favoriser la **transition vers un nouvel état cognitif** en réponse à un stimulus saillant, et l'adaptation éventuelle

du comportement (Bouret & Sara, 2005). Corbetta et al. (2008) ont émis l'hypothèse que cette transition vers un nouvel état cognitif passerait par une courte activation du réseau attentionnel ventral, qui permettrait une réinitialisation du réseau attentionnel dorsal.

L'activité **tonique** du LC est également importante pour le contrôle attentionnel. En effet, une faible activité tonique est associée à une baisse de **vigilance**. Au contraire, une plus forte activité tonique semble favoriser l'**exploration** de l'environnement afin d'identifier de nouveaux stimuli pertinents. L'activité phasique du LC est maximale lorsque l'activité tonique est intermédiaire, permettant ainsi de répondre aux stimuli pertinents pour la tâche en cours et d'obtenir une performance optimale. Une activité tonique trop élevée favorise au contraire la distractibilité (Aston-Jones & Cohen, 2005).

Neuroprotection

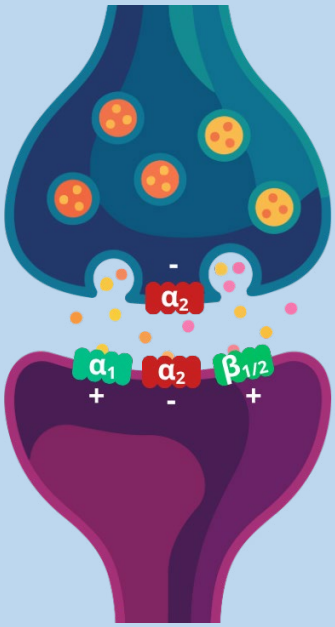
Le LC joue également un rôle crucial pour la **neuroprotection**. Premièrement, il **réduit l'excitotoxicité** via une diminution de l'activité neuronale spontanée (bien qu'en quantité excessive la NA puisse augmenter l'activité neuronale globale (Toussay et al., 2013)) et induit une vasodilatation limitée aux régions cérébrales actives, permettant d'y amener l'oxygène et les nutriments nécessaires au métabolisme neuronal (comme nous l'avons décrit au début de cette partie). De plus, la NA favorise la libération de lactate dans l'espace extracellulaire par les astrocytes (Coggan et al., 2018 ; Fink et al., 2021 ; X. Jiang et al., 2020 ; Sorg & Magistretti, 1992, 1991 ; Subbarao & Hertz, 1991 ; Zuend et al., 2020). Celui-ci peut ensuite être internalisé par les neurones et être utilisé comme source d'énergie (Coggan et al., 2018). L'activation des récepteurs β_2 astrocytaires a également pour effet d'augmenter leur libération de la protéine chimiotactique des monocytes (MPC-1), également appelée chimiokine ligand 2 (CCL2). Lors d'une stimulation excessive des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA), cette molécule limite l'entrée de calcium dans les neurones et ainsi la libération de glutamate. Elle permet également de réduire la mort neuronale en condition d'hypoxie et de faible disponibilité du glucose (Madrigal et al., 2009).

Encadré 1 : Les récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques peuvent être séparés en deux classes : les récepteurs α et β. Chaque classe contient plusieurs types de récepteurs. Il existe ainsi les récepteurs α_1 et α_2, ainsi que β_1, β_2 et β_3. Ce sont tous des récepteurs couplés aux protéines G. C'est cette protéine qui médie donc tout ou partie des effets liés à la stimulation de ces récepteurs, qui dépendront donc du type de protéine G auquel les récepteurs sont associés. Nous évoquerons la localisation de ces récepteurs au sein du système nerveux central, mais ces récepteurs sont également exprimés dans le système nerveux périphérique et dans d'autres organes.

<u>Récepteurs α_1 :</u>

Les récepteurs α_1 sont généralement couplés à la protéine Gq, ils ont donc un effet excitateur sur l'activité neuronale via l'augmentation de la libération de calcium intracellulaire. Leur affinité pour la NA est plutôt élevée. Ils sont séparés en 3 sous-types : α_{1A}, α_{1B} et α_{1D} (le récepteur α_{1C} s'est avéré identique au récepteur α_{1A}). Ils sont post-synaptiques, mais sont également présents sur les cellules musculaires lisses vasculaires (dont la contraction permet une vasoconstriction). Les récepteurs α_{1A} sont également présents sur les astrocytes, où leur activation induit une inhibition des neurones.



<u>Récepteurs α_2 :</u>

Les récepteurs α_2 sont généralement couplés à la protéine Gi, ils ont donc un effet inhibiteur sur l'activité neuronale, notamment via la diminution de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et l'inhibition des canaux calciques. Ce sont les récepteurs ayant la plus haute affinité pour la NA. Ils sont séparés en 3 sous-types : α_{2A}, α_{2B} et α_{2C}. Les récepteurs α_{2A} et α_{2C} peuvent être présynaptiques et avoir un rôle d'autorécepteurs pour les neurones noradrénergiques. Les 3 sous types peuvent également être post-synaptiques.

<u>Récepteurs β_1 et β_2 :</u>

Les récepteurs β_1 et β_2 sont couplés à la protéine Gs, ils ont donc un effet excitateur sur l'activité neuronale via l'augmentation de la production d'AMPc. Ils sont majoritairement post-synaptiques.

<u>Récepteurs β_3 :</u>

Les récepteurs β_3 peuvent être couplés soit à la protéine Gs, soit à la protéine Gi. Leur affinité pour la NA est inférieure à celle des récepteurs β_1 et β_2. La présence de ces récepteurs dans le système nerveux central n'a pas été décrite.

La NA module également l'**inflammation** via son action sur les astrocytes et la microglie. En effet, la NA diminue la réponse de ces cellules à plusieurs molécules inflammatoires, telles que l'interféron γ et le lipopolysaccharide (LPS). Ainsi, elle diminue de façon dose-dépendante la surexpression induite par l'interféron γ du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II par la microglie et les astrocytes murins (Frohman et al., 1989 ; Frohman, Vayuvegula, Gupta, et al., 1988 ; Frohman, Vayuvegula, van den Noort, et al., 1988 ; Hellendall & Ting, 1997 ; A. J. Loughlin et al., 1993 ; Wong et al., 1984). Or, le CMH de classe II permet à ces cellules de présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4 *helper* afin que ceux-ci prennent part à la réponse immunitaire (Guillet et al., 1987 ; Schwartz et al., 1978). De même, la NA diminue l'effet stimulant du LPS sur la production de facteur de nécrose des tumeurs α (TNF-α, pour *tumor necrosis factor α*), d'interleukine 6 (IL-6) et de monoxyde d'azote (NO) (Färber et al., 2005 ; Kaneko et al., 2005 ; Mori et al., 2002) par la microglie, ainsi que de NO par les astrocytes (Feinstein et al., 1993). Cependant, la NA potentialise également certaines actions pro-inflammatoires du LPS, telles que la stimulation de la cyclooxygénase 2 (COX2) microgliale, une enzyme qui produira alors davantage de prostaglandine 2 inflammatoire (Schlachetzki et al., 2010). Par ailleurs, des résultats contradictoires ont été rapportés quant à l'effet de la NA sur la libération de l'interleukine 1-β (IL1-β) inflammatoire par la microglie (Barnard et al., 2019 ; Dello Russo et al., 2004 ; Kaneko et al., 2005). Il est intéressant de noter qu'une étude ayant rapporté une augmentation de la quantité d'IL1-β corticale en réponse à la stimulation des récepteurs β par la NA, a également rapporté une augmentation de deux molécules permettant de réduire la liaison de l'IL1-β au récepteur de l'IL1 de type 1 (IL-1RI, responsable de son effet inflammatoire (Wijdan et al., 2025)) : l'antagoniste de ce récepteur (IL-1ra) et le récepteur de l'IL-1 de type II (IL-1RII). Il convient de souligner qu'au repos, la microglie exprime principalement les récepteurs adrénergiques β_2, tandis qu'en présence de LPS, l'expression des récepteurs β_2 diminue (bien qu'elle reste élevée) et les récepteurs α_{2A} sont fortement surexprimés. Quelques récepteurs α_{1A} et β_1 sont également détectables dans les deux conditions (Gyoneva & Traynelis, 2013). Cette différence d'expression des récepteurs peut modifier l'effet de la NA sur la microglie. Ainsi, en l'absence de LPS, la NA stimule principalement les récepteurs β_2, ce qui diminue la motilité de la microglie et l'arborisation de ses processus, indiquant une surveillance réduite du parenchyme cérébral (Gyoneva & Traynelis, 2013 ; Y. U. Liu et al., 2019 ; Mercan & Heneka, 2019), mais augmente sa taille et son expression de la molécule ionisée d'adaptateur de liaison de calcium 1 (Iba-1), deux marqueurs de son activation, (Sugama et al., 2019). En présence de LPS, la NA stimule principalement les récepteurs α_2 (Gyoneva & Traynelis, 2013 ; Y. U. Liu et al., 2019 ; Mercan & Heneka, 2019), avec un effet similaire sur la motilité et l'arborisation des processus microgliaux (l'effet sur la taille et

l'expression d'Iba-1 n'a pas été testé dans cette condition), mais avec l'induction supplémentaire de l'expression de l'acide ribonucléique (ARN) messager de BcL-xL, un facteur anti-apoptotique (Gyoneva & Traynelis, 2013 ; Liu et al., 2019 ; Mercan & Heneka, 2019 ; Mori et al., 2002). Au total, la NA a une action ambiguë sur l'inflammation microgliale, en réduisant son action de surveillance tout en augmentant certains marqueurs de son activation, ainsi qu'en ayant des effets opposés sur la sécrétion de différentes molécules régulant l'inflammation. L'activation microgliale peut cependant avoir des effets bénéfiques. En effet, l'activation des récepteurs β_2 microgliaux par la NA augmente sa phagocytose de la protéine amyloïde β_{42} ($A\beta_{42}$) (Heneka et al., 2010 ; Kong et al., 2010). Au contraire, détruire le LC avec la neurotoxine DSP4 augmente l'induction par la protéine $A\beta_{42}$ de NO, d'IL-6 et d'IL-1β (Heneka et al., 2002).

Le rôle neuroprotecteur du LC consiste également à maintenir la **barrière hématoencéphalique**. Ainsi, une dégénérescence du LC diminue la transcription de Zonula Occludens-1, une protéine faisant partie des jonctions serrées, dans les micro-vaisseaux cérébraux (Kalinin et al., 2006). Cela a pour effet d'augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Nag & Harik, 1987). Cette augmentation de perméabilité peut également être obtenue par l'application d'un antagoniste β-adrénergique ou α-adrénergique à forte dose ou en stimulant le LC avec de la sérotonine (Chi et al., 1998 ; Raichle et al., 1975). Cependant, à plus faible dose, le même antagoniste α-adrénergique a un effet opposé (Raichle et al., 1975). Ces résultats suggèrent qu'une action excessive ou très faible de la NA sur ses récepteurs induit une augmentation de la perméabilité capillaire, tandis qu'une activation intermédiaire des récepteurs noradrénergiques diminue cette perméabilité. Ces effets pourraient être médiés par une action directe sur les cellules de la paroi capillaire, qui expriment des récepteurs α_1 et β adrénergiques (Tsukahara et al., 1986 ; Yokoo et al., 2000) et avec lesquels les axones du LC ont quelques contacts directs (Z. Cohen et al., 1997 ; Hartman et al., 1972 ; Paspalas & Papadopoulos, 1996). Cependant, les astrocytes périvasculaires constituent le principal contact vasculaire des neurones du LC (Z. Cohen et al., 1997 ; Paspalas & Papadopoulos, 1996) et pourraient donc jouer un rôle central.

Enfin, le LC produit et sécrète du **BDNF** (*brain-derived neurotrophic factor*) (Castren et al., 1995 ; Conner et al., 1997 ; Fawcett et al., 1998) et la NA augmente la sécrétion de BDNF et de **NGF** (*nerve growth factor*) dans le cortex (Debeir et al., 2004). Ces facteurs neurotrophiques augmentent la résilience neuronale face à l'amyloïde (Counts & Mufson, 2010).

Veille et sommeil

Le rôle neuroprotecteur du LC pourrait également être permis par son implication dans la régulation du rythme **veille-sommeil**. En effet, il fait partie du système réticulé activateur ascendant, un réseau de neurones du tronc cérébral promouvant l'**éveil** via des projections majoritairement indirectes sur le cortex (Brown et al., 2012). Le LC stimule via des récepteurs α_1 de nombreux neurones de ce système, notamment les neurones thalamo-corticaux (Osorio-Forero et al., 2021, 2025), les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal, et les neurones cholinergiques et GABAergiques du cerveau antérieur basal projetant sur le cortex (Brown et al., 2012). Au contraire, il inhibe via des récepteurs α_2 les noyaux préoptiques ventrolatéral et médian, ainsi que les neurones cholinergiques du tronc cérébral, actifs pendant le sommeil (Brown et al., 2012). Ainsi, l'inhibition du LC via l'activation de ses auto-récepteurs α_2 induit le sommeil, tandis que l'activation du LC par un antagoniste de ces récepteurs promeut l'éveil (De Sarro et al., 1987).

L'augmentation de l'activité tonique du LC lors de l'éveil est en partie permise par ses afférences **orexinergiques** provenant des noyaux latéral et dorso-médial de l'hypothalamus. Ces afférences sont en effet actives lors de l'éveil (y compris calme), et leur activation pendant le sommeil inhibe le sommeil paradoxal et peut induire le passage du sommeil à l'éveil. Au contraire, l'**hormone de concentration de la mélanine** et la **somatostatine** produite par le pulvinar semblent participer à l'inhibition du LC pendant le sommeil (Zitnik, 2016).

En effet, en moyenne, l'activité du LC est plus basse pendant le **sommeil** que pendant l'éveil. Le sommeil peut être séparé en deux phases : le sommeil lent et le sommeil paradoxal, caractérisé par des mouvements oculaires rapides, une atonie musculaire marquée et une activité cérébrale désynchronisée, proche de l'éveil. Le sommeil lent peut lui-même être divisé en plusieurs stades : le stade N1, un stade de transition entre l'état de veille calme et le sommeil, se différencie de l'éveil par l'absence d'activité alpha (8-13 Hz) sur l'EEG ; le stade N2 est caractérisé par des ondes ponctuelles visibles sur l'EEG que sont les fuseaux de sommeil (dans la fréquence sigma, que l'on peut définir comme allant de 11 à 15 Hz, bien que la bande de fréquence considérée varie d'une étude à l'autre) et les complexes K, avec une activité de fond de faible amplitude ; et le stade N3, ou sommeil lent profond, est caractérisé par des ondes lentes de forte amplitude dans la fréquence delta (< 4 Hz) (Keenan & Hirshkowitz, 2011). La succession des différents stades de sommeil au cours d'une nuit typique d'un·e jeune adulte est illustrée dans la Figure 2.

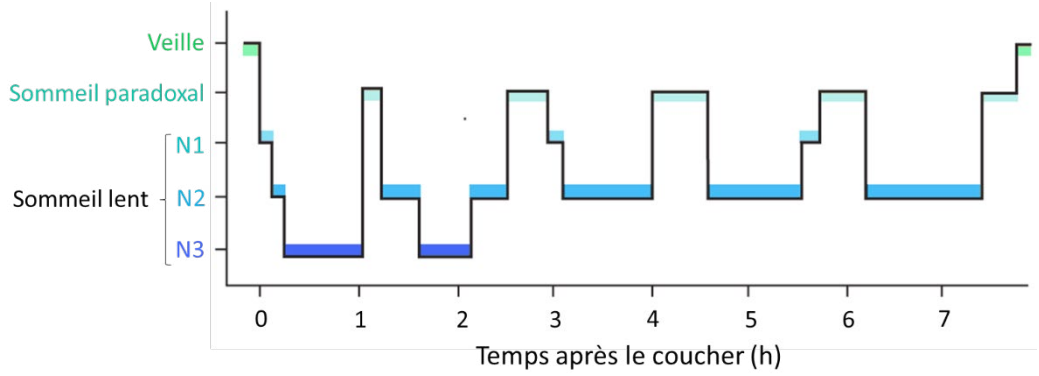


Figure 2 • Hypnogramme représentant la macrostructure du sommeil typique d'un·e jeune adulte. Adapté de Pace-Schott et Spencer (2011).

Pendant le sommeil lent, l'activité du LC présente des fluctuations à une fréquence de 0,02 Hz, dont les maximums sont équivalents à l'activité d'éveil (Osorio-Forero et al., 2025). Les transitions vers le sommeil paradoxal surviennent préférentiellement pendant les creux de ces fluctuations. Ainsi, activer le LC par optogénétique pendant ces creux diminue le nombre d'épisodes et le temps total de sommeil paradoxal, sans modifier la fréquence des micro-réveils ni le temps d'éveil. Au contraire, inhiber le LC pendant les pics d'activité augmente la fréquence et la durée du sommeil paradoxal (Osorio-Forero et al., 2021, 2025).

Ces fluctuations d'activité du LC pendant le sommeil lent ont également un impact sur les fuseaux de sommeil. Ces ondes cérébrales ont la forme caractéristique d'une oscillation sinusoïde dont l'amplitude augmente progressivement avant de diminuer, l'ensemble durant environs 0,5 à 2 secondes. Ils tirent leur nom de la forme de l'enveloppe de cette onde, rappelant celle du fil de laine enroulé autour d'un fuseau. Ils trouvent leur origine dans le noyau réticulaire du thalamus, qui présente des salves d'activité lorsque le potentiel de membrane basal de ses neurones est hyperpolarisé et qu'il reçoit des stimulations corticales. Les salves d'activité des neurones du noyau réticulaire inhibent phasiquement les neurones thalamo-corticaux, qui entre deux périodes d'inhibition présentent des salves d'activité réactionnelle. Cette alternance d'inhibition et de salves d'activités constitue les fuseaux de sommeil, qui sont transmis au cortex, principalement via les projections des neurones thalamo-corticaux sur les interneurones inhibiteurs. Les fuseaux de sommeil peuvent être séparés en fuseaux lents (11-13 Hz) et rapides (13-15 Hz). Cependant, la fréquence utilisée pour définir ces deux types de fuseaux varie légèrement d'une étude à l'autre. Il existe en fait une variabilité inter-individuelle (Buckelmüller et al., 2006 ; Cox et al., 2017 ; Werth et al., 1997), pouvant justifier l'utilisation de bandes de fréquence adaptées à chaque participant et participante (Klinzing et al., 2016 ; Pereira et al., 2017 ;

Thürer et al., 2018). Au niveau cortical, les fuseaux rapides sont majoritairement postérieurs et centraux, tandis que les fuseaux lents sont majoritairement antérieurs. De plus, les fuseaux rapides sont spécifiques du stade N2, tandis que les fuseaux lents sont également présents au stade N3 (pour revue, voir Fernandez & Lüthi, 2020).

Or, pendant le sommeil lent, la puissance des ondes sigma mesurées en EEG, reflétant la densité et l'amplitude des fuseaux de sommeil, oscille en opposition de phase avec l'activité du LC (Osorio-Forero et al., 2025). Ainsi, stimuler le LC pendant cette phase de sommeil diminue la puissance sigma et donc les fuseaux de sommeil, tandis que l'inhiber les augmente (Kjaerby et al., 2022 ; Osorio-Forero et al., 2021). Plus précisément, activer le LC réduit la genèse des fuseaux de sommeil, et si le LC est activé pendant un fuseau de sommeil, cela semble permettre la fin du fuseau (Swift et al., 2018). Cet effet de l'activité du LC est médié par ses projections sur le thalamus, potentiellement en empêchant l'hyperopolarisation des neurones thalamo-corticaux (Osorio-Forero et al., 2021).

Les fuseaux de sommeil sont temporellement couplés à d'autres ondes cérébrales. Ainsi, ils surviennent préférentiellement autour du pic des ondes lentes (Fernandez et Lüthi., 2020). De même, ils sont couplés avec des ondes hippocampiques : les *sharp waves-ripples*. Les *sharp waves* sont des potentiels négatifs de haute amplitude, durant 40 à 100 ms et naissant dans la corne d'Ammon (CA) 3 (l'un des sous-champs hippocampiques) pendant le sommeil lent et l'éveil calme suivant certains apprentissages. Ils sont souvent associés à de courtes oscillations du potentiel de champ local entre 80 et 100 Hz appelées *ripples*. L'ensemble de ces oscillations se propage à CA1. Elles rejouent en version accélérée les séquences neuronales de l'apprentissage et semblent ainsi participer à la consolidation mnésique (Buzsáki, 2015). Les *sharp wave-ripples* suivent préférentiellement le pic des ondes lentes, et les fuseaux de sommeil suivent préférentiellement les *sharp wave ripples*. Ce couplage ne concerne cependant qu'une partie de ces ondes (Fernandez et Lüthi., 2020, Ngo et al., 2020). Le couplage entre les fuseaux de sommeil et les *sharp wave-ripples* est diminué par la stimulation du LC pendant le sommeil lent (Swift et al. 2018). Or, le couplage des fuseaux de sommeil avec les ondes lentes et les *sharp-wave ripples* semble important pour la consolidation mnésique (Brodt et al., 2023). De même, la stimulation des récepteurs α_1 par la NA bloque de façon réversible les *sharp waves-ripples,* tandis que la stimulation des récepteurs β_1 adrénergiques les favorise (Ul Haq et al., 2012).

Mémoire

En effet, le LC joue un rôle central dans les processus mnésiques. Ainsi, l'activation phasique du LC permet une augmentation de la **mémoire de travail**. Plus précisément, la stimulation des récepteurs α_2 du cortex préfrontal par la NA améliore la mémoire de travail visuelle et visuo-spatiale (notamment en présence de distracteurs), ainsi que l'inhibition, tandis que des antagonistes de ces récepteurs diminuent la performance. Une diminution de la NA peut cependant être compensée par la dopamine. Au contraire, l'activation des récepteurs α_1 du cortex préfrontal par de plus hautes concentrations de NA, similaires à celles observées lors de la réponse au stress, a un effet négatif sur la mémoire de travail. De même, la stimulation des récepteurs β_2 du cortex préfrontal semble améliorer la mémoire de travail, tandis que la stimulation des récepteurs β_1 semble l'altérer (Ramos & Arnsten, 2007a).

L'activité phasique du LC étant induite par les stimuli saillants et nouveaux, elle semble également signaler les éléments qu'il est pertinent de stocker en **mémoire à long terme**. Ainsi, l'activation des récepteurs α_1 et β de l'amygdale favorise l'apprentissage de différentes tâches et la consolidation mnésique. La libération de NA dans l'amygdale à des concentrations pouvant activer ces récepteurs a lieu notamment lors d'un stress et de la stimulation des afférences orexinergiques du LC (Berridge & Waterhouse, 2003 ; D. V. Clewett et al., 2018 ; Garrido Zinn et al., 2016 ; Sears et al., 2013 ; Soya et al., 2013). De même, l'activation des récepteurs β du gyrus denté favorise la consolidation mnésique (Ramos & Arnsten, 2007a). Certaines études se sont intéressées aux substrats neuronaux sous-tendant la mémoire à long terme : la **potentialisation** et la **dépression à long terme**, deux modifications opposées du poids synaptique. Ainsi, au niveau du cortex, l'activation des récepteurs α_1 et β augmente l'expression des gènes précoces impliqués dans la potentialisation à long terme (Berridge & Waterhouse, 2003). Au niveau de l'hippocampe, les afférences noradrénergiques du LC jouent également un rôle dans ces modifications synaptiques, mais les afférences dopaminergiques du LC et de l'aire tegmentale ventrale sont également impliquées. La régulation de la plasticité synaptique par la NA et la dopamine est complexe, semblant dépendre de leurs concentrations respectives, de la région de l'hippocampe ciblée, ainsi que de la force de la stimulation des synapses qui seront potentialisées ou non. Différents types d'apprentissage impliquent donc différemment le LC et l'aire tegmentale ventrale. Cependant, l'effet de la NA et de la dopamine sur la plasticité synaptique et l'apprentissage semble toujours médié par les récepteurs β-adrénergiques et/ou les récepteurs dopaminergiques D_1/D_5 (Garrido Zinn et al., 2016 ; Hagena & Manahan-Vaughan, 2025 ; Hansen, 2017). De plus, de la même manière que l'activation

phasique du LC semble permettre de réinitialiser l'activité du réseau attentionnel dorsal afin de permettre un changement cognitif, elle induit un changement du profil d'activation du gyrus denté gauche, marquant ainsi le début d'une **nouvelle séquence d'évènements** qui sera encodée comme telle en mémoire à long terme (D. Clewett et al., 2025).

Stress

Par ailleurs, l'activité tonique du LC est élevée en situation de **stress** (Aston-Jones & Cohen, 2005). En effet, le LC reçoit des afférences via des synapses directes ayant pour neurotransmetteur l'hormone de libération de la corticotropine (CRH, pour *corticotropin releasing hormone*), provenant du noyau central de l'amygdale, du noyau du lit de la strie terminale, du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, du noyau de Barrington et du noyau paragigantocellulaire (Valentino et al., 1992). La libération de CRH dans le LC n'a lieu qu'en présence d'un ou plusieurs agents stresseurs. Elle résulte en une augmentation dose-dépendante de l'activité tonique du LC, conduisant à une libération accrue de NA, notamment dans le cortex préfrontal et l'hippocampe, d'un peptide nommé « transcrit régulé par la cocaïne et les amphétamines ». La libération de ces neurotransmetteurs permet la réponse au stress (Koylu et al., 1999, 2006). En revanche, l'augmentation de l'activité tonique du LC implique une diminution de sa réponse phasique aux stimuli sensoriels (Aston-Jones & Cohen, 2005). Lors d'un stress, le LC reçoit également des afférences de NPY (provenant de l'hypothalamus mais aussi du péri-LC) et d'opioïdes, permettant d'éviter une activation excessive (Riga et al., 2025). Pour revue, voir (Zitnik, 2016).

Anti-nociception

D'autres afférences excitatrices du LC proviennent du noyau paragigantocellulaire. Elles sont activées par les stimuli douloureux aigus. En réponse, le LC induit un effet **anti-nociceptif** via ses projections sur la moelle épinière (Zitnik, 2016). Plus précisément, il inhibe les nocicepteurs et les neurones relayant le signal douloureux en stimulant leurs récepteurs α_2, tandis qu'il stimule les interneurones inhibiteurs via leurs récepteurs α_1. Dans la douleur chronique, une hyperactivité des neurones du LC projetant sur le cortex cingulaire antérieur est observée et pourrait médier l'anxiété et la dépression associées (Suárez-Pereira et al., 2022).

Motricité

Le LC a également des projections sur plusieurs régions cérébrales impliquées dans le **mouvement**, notamment le cortex moteur, les ganglions de la base, le cervelet et la moelle épinière. En ce qui concerne les ganglions de la base, la NA régule la libération de dopamine dans le striatum et module l'activité du noyau sous-thalamique et du globus pallidus. Ces régions jouent un rôle crucial dans l'initiation, la coordination et le contrôle du mouvement. De plus, les projections du LC vers le cortex préfrontal jouent un rôle essentiel dans le maintien de la posture et dans la mobilité. La NA contribue également à la fonction motrice en régulant l'excitabilité de la moelle épinière, ce qui affecte notamment l'activité motrice réflexe (Caestecker et al., 2025).

Chémorécepteur

Des études chez le rat suggèrent également que le LC est impliqué dans la **réponse respiratoire à l'hypercapnie** (i.e., la présence d'une concentration excessive de CO_2 dans le sang). Il ne semble cependant pas être impliqué dans la réponse respiratoire à l'hypoxie (Guyenet & Abbott, 2013).

1.4. Vulnérabilité

Plusieurs caractéristiques confèrent une **vulnérabilité** particulière aux neurones du LC. Premièrement, ils présentent une activité rythmique spontanée presque constante (comme nous l'avons vu, elle n'est absente que lors du sommeil paradoxal). De plus, les axones des neurones du LC ont de très nombreuses ramifications [131]. Or, l'énergie nécessaire à la propagation d'un potentiel d'action croît de manière exponentielle avec le nombre de ramifications (Pissadaki & Bolam, 2013). Cela résulte en une forte consommation d'énergie produite par phosphorylation oxydative microgliale, induisant ainsi un **stress oxydant** (Janitzky, 2020). Ce stress oxydant semble encore exacerbé en situation de neuroinflammation par l'expression de l'enzyme responsable de la production de NO (la NADPH oxidase) dans les neurones du LC (Q. Wang et al., 2020). En plus de cela, le LC innerve la majorité des capillaires cérébraux, majoritairement via des contacts avec les astrocytes périvasculaires, mais aussi par contact direct avec la lame basale capillaire (Z. Cohen et al., 1997 ; Hartman et al., 1972 ; Paspalas & Papadopoulos, 1996). Un neurone du LC innerve donc en moyenne 20 mètres de capillaires (Pamphlett, 2014). Cette proximité étroite avec le sang, tout comme avec le liquide céphalo-rachidien, pourrait fortement exposer le LC aux toxines circulant potentiellement dans ces fluides. Ainsi, chez

un homme ayant effectué une tentative de suicide par auto-injection de mercure, le LC était la région cérébrale où la concentration de ce métal était la plus élevée (Pamphlett, 2014). De plus, une étude a détecté la présence d'un métal toxique identifié comme étant probablement du mercure inorganique dans le LC de 47% des adultes de plus de 20 ans. Le cadmium et l'argent semblaient également communément présents, et le LC certains individus contenait du fer ou du nickel dans des concentrations plus élevées que dans les régions adjacentes (Pamphlett et al., 2018). Heureusement, la toxicité de ces métaux est dans un permier temps limitée par la présence de **neuromélanine** dans les neurones du LC. En effet, celle-ci chélate efficacement le fer, permettant de maintenir sa concentration à un faible niveau dans le cytoplasme. Les granules de neuromélanine contiennent également du cuivre et ont la capacité de fixer de nombreux autres métaux et substances neurotoxiques. (Karlsson & Lindquist, 2016 ; Zecca et al., 1996, 2004, 2008, 2008) Contrairement aux composés à partir desquels elle est formée, la neuromélanine a un faible pouvoir oxydant (Zecca et al., 2008). Elle a donc initialement un rôle neuroprotecteur. Cependant, elle s'accumule au sein des neurones au cours de la vie, atteignant dans certains d'entre eux une **concentration excessive** (Beardmore et al., 2021 ; Manaye et al., 1995 ; Zucca et al., 2006). Elle occupe alors la majorité de l'espace cytoplasmique (Fedorow et al., 2006), faisant ainsi obstacle au transport vésiculaire, nécessaire notamment pour la dégradation de protéines anormales. Cela pourrait ainsi favoriser l'agrégation de protéine tau et α-synucléine (qui a été observée dans le LC (Braak et al., 2011 ; Del Tredici et al., 2002 ; Tomonaga, 1983), voir parties 2.2 et 4.2) et conduit à la mort neuronale (Carballo-Carbajal et al., 2019 ; Liang et al., 2004 ; D. M. A. Mann & Yates, 1983). La neuromélanine est alors relarguée dans l'espace intercellulaire, générant de l'inflammation par activation microgliale, avec un effet toxique sur les neurones adjacents (W. Zhang et al., 2011).

1.5. Imagerie

Les altérations du LC résultant de sa vulnérabilité peuvent être étudiées à l'aide de différentes techniques d'imagerie. Ici, nous détaillerons la technique la plus utilisée qui est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle.

En 2006, Sasaki et al. ont rapporté pour la première fois qu'il était possible de visualiser le LC et la substance noire en IRM, grâce à leur hyperintensité sur une séquence ***Fast Spin Echo* pondérée en T1** (T1-FSE, également appelée *Turbo Spin Echo* ; le T1 est le temps de repousse longitudinal). Ces deux régions étant riches en neuromélanine, les auteurs et autrices ont alors supposé que ce pigment serait la source de cette hyperintensité. De plus, il était alors connu que les séquences T1-FSE généraient un effet de transfert de

magnétisation (Melki & Mulkern, 1992). Cet effet résulte de la bascule de l'aimantation longitudinale dans le plan transversal (magnétisation) de protons liés à des macromolécules, par une impulsion radio-fréquence. De par leur liaison aux macromolécules, ces protons présentent un large spectre d'absorption et peuvent donc être magnétisés par des impulsions dont la fréquence diffère de leur fréquence de résonance (Henkelman et al., 2001). Cette magnétisation est ensuite transférée aux protons de la fraction libre (notamment ceux des molécules d'eau) (Wolff & Balaban, 1989). Si, avant la repousse complète de l'aimantation longitudinale des protons de la fraction libre, on applique une nouvelle impulsion radiofréquence, cette fois-ci à la fréquence de résonance des protons, seule l'aimantation longitudinale ayant eu le temps de repousser sera basculée dans le plan transversal. L'aimantation transversale, et donc le signal mesuré, seront donc plus faibles. Or, les séquences FSE consistent à imager plusieurs coupes dans un court intervalle de temps, à l'aide d'un train d'écho. Lorsqu'une impulsion est appliquée à la fréquence de résonance des protons sur une coupe donnée (afin de l'imager), cela irradie également les coupes adjacentes à des fréquences différentes, magnétisant ainsi les protons liés aux macromolécules dans ces coupes, qui seront imagées peu après (Constable et al., 1992). Les séquences FSE sont donc sensibles aux effets de transfert de magnétisation, générant une baisse du signal mesuré dans la substance grise et la substance blanche (Dixon et al., 1990 ; Melki & Mulkern, 1992). Les auteurs et autrices ont donc supposé que l'effet de transfert de magnétisation était plus faible dans le LC que dans les régions environnantes, augmentant le signal relatif mesuré dans le LC. Ils ont également pu mesurer le contraste du LC par rapport à la région adjacente : le pont (Sasaki et al., 2006). Nous appellerons ce contraste « intensité » dans la suite du manuscrit.

Deux ans plus tard, Nakane et al. (2008) ont donc utilisé une séquence conçue pour maximiser l'effet de transfert de magnétisation, grâce à une impulsion de fréquence différente de la fréquence de résonance des protons (« *off-resonance* »), appliquée au début de chaque cycle d'acquisition afin de magnétiser sélectivement les protons liés aux macromolécules (Henkelman et al., 2001). Dans la suite du manuscrit, nous nommerons les séquences T1 utilisant une impulsion *off-resonance* « MT » pour *magnetization transfer*. La plupart des séquences utilisées sont anisotropiques, afin d'obtenir une meilleure résolution dans le plan transversal, où la surface du LC est la plus faible (étant donnée sa forme allongée). Cependant, le LC n'ayant pas une forme parfaitement cylindrique, ces méthodes peuvent être soumises à des effets de volume partiel. Des séquences isotropiques ont donc également été proposées, au prix d'une plus faible résolution transversale et donc d'un plus faible rapport signal sur bruit (Betts, Kirilina, et al., 2019 ; K. Y. Liu et al., 2017).

X. Chen et al. (2014a) ont montré qu'une séquence MT d'écho de gradient (GRE) permettait d'obtenir une intensité du LC similaire à celle obtenue avec une séquence T1-FSE (et une intensité de la substance noire supérieure), pour un plus faible taux d'absorption spécifique. Par la suite, Priovoulos et al. (2018) ont montré que l'intensité du LC obtenue avec une séquence MT turbo-flash était supérieure à celle obtenue avec une séquence T1-FSE et ont confirmé que le contraste observé provenait probablement de l'effet de transfert de magnétisation. La séquence la plus récemment développée à notre connaissance est une séquence MT-GRE avec une résolution de 0,67 × 0,73 × 2 mm³ (donc anisotropique mais avec une épaisseur de coupe plutôt faible) et un faible temps d'acquisition (4 minutes et 23 s). Les auteurs et autrices ont montré que cette séquence permet une segmentation reproductible du LC, mais n'ont pas effectué de comparaison avec des séquences plus anciennes (Lyu et al., 2025).

L'intuition de Sasaki et al. selon laquelle la neuromélanine contribuerait à l'intensité du LC a été soutenue par plusieurs études ultérieures. La première a montré une co-localisation entre les neurones du LC contenant de la neuromélanine et l'hyperintensité observée sur une séquence T1-FSE (Figure 3) (Keren et al., 2015). Une autre a rapporté une corrélation entre la quantité de neuromélanine dans la substance noire et l'hyperintensité de cette région sur une séquence MT-GRE (Cassidy et al., 2019). L'hypothèse était que la neuromélanine pourrait réduire le T1 des protons liés aux macromolécules et/ou libres, augmentant donc la repousse longitudinale à temps d'écho égal et limitant ainsi la diminution de signal liée au transfert de magnétisation. L'étude de fantômes contenant de la neuromélanine a permis de confirmer que celle-ci pouvait réduire le T1, mais les concentrations de neuromélanine étudiées étaient supérieures à celles observées dans le LC (Priovoulos et al., 2018). Le fer et le cuivre pourraient également contribuer à raccourcir le T1, mais la variation de leur concentration entre les différentes région cérébrale n'est pas corrélée au transfert de magnétisation (T. Watanabe et al., 2019). De plus, le LC a en réalité un T1 supérieur au pont (Priovoulos et al., 2018, 2020 ; Trujillo et al., 2019 ; T. Watanabe et al., 2019), et une séquence conçue pour ne pas être sensible au T1 des protons de la fraction liée aux macromolécules montre une intensité du LC préservée (Priovoulos et al., 2020). En revanche, le LC a une forte proportion de protons dans la fraction libre, supérieure à celle du pont, ce qui peut expliquer un effet de transfert de magnétisation réduit (Priovoulos et al., 2020 ; Trujillo et al., 2019). En effet, l'intensité du LC est positivement corrélée à la différence de proportion de protons dans la fraction libre entre le LC et le pont (Trujillo et al., 2019). De même, la densité de protons dans différentes régions cérébrales est négativement corrélée au transfert de magnétisation (T. Watanabe et al., 2019). La proportion élevée de protons dans la fraction libre peut s'expliquer par la

grande taille des neurones du LC ainsi que par leur faible myélinisation. Cependant, elle n'explique pas entièrement l'intensité élevée du LC, puisque d'autres régions avec une proportion similaire de protons dans la fraction libre n'apparaissent pas hyperintenses en IRM-NM. Or, ces régions ont un T1 plus long que le LC. C'est donc vraisemblablement la combinaison d'une proportion élevée de protons dans la fraction libre et d'un T1 relativement court, pouvant être expliqué par la présence de neuromélanine et de métaux, qui explique une intensité élevée (Trujillo et al., 2019). Ainsi, bien que le LC de souris, qui ne contient pas de neuromélanine, présente une intensité élevée (T. Watanabe et al., 2019), l'induction de la production de neuromélanine dans la substance noire de rats génère une hyperintensité absente chez les contrôles (Carballo-Carbajal et al., 2019). Au-delà de l'effet de la molécule de neuromélanine en tant que telle, la présence de lipides au sein des granules de neuromélanine a été suggérée comme pouvant participer à l'intensité (Priovoulos et al., 2020).

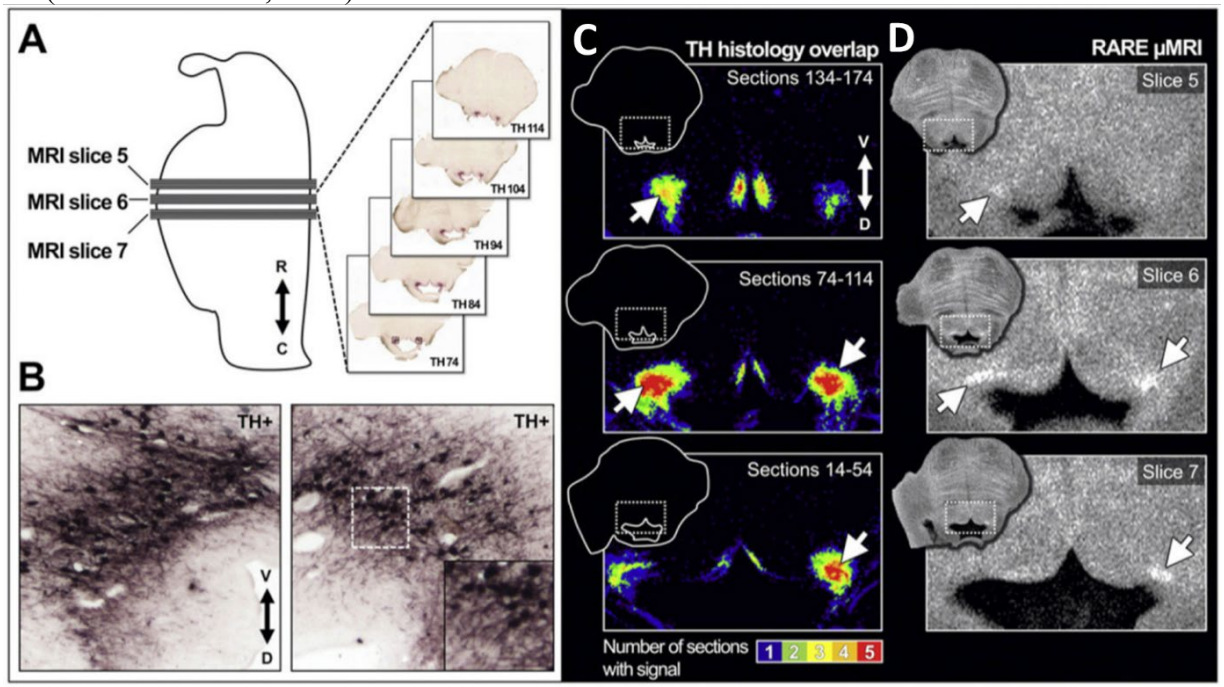


Figure 3 • L'hyperintensité observée en IRM est colocalisée avec les neurones noradrénergiques du LC. (A) Illustration des coupes réalisées en IRM et en histologie. Une coupe d'IRM correspond à 5 coupes histologiques. (B) Photographie d'une coupe histologique où un marquage de la tyrosine hydroxylase permet de visualiser les neurones noradrénergiques du LC. (C) Chaque image illustre la densité du marquage de la tyrosine hydroxylase sur 5 coupes histologiques. (D) Coupes d'IRM correspondantes. L'hyperintensité est colocalisée avec les zones où le marquage de la tyrosine hydroxylase est le plus dense. Reproduit de Keren et al. (2015).

Diverses méthodes ont été développées afin de segmenter le LC et d'en mesurer l'intensité et le volume. D'abord, Sasaki et al. (2006) ont placé manuellement des curseurs circulaires au sein du LC et du pont. Cette méthode a été reprise dans plusieurs autres études, y compris récentes (parfois en plaçant les curseurs sur plusieurs coupes adjacentes ; e.g., Y. Li et al., 2019a ; R. Liu et al., 2024 ; Lyu et al., 2025 ; J. Takahashi et al., 2015). Puis, d'autres études ont défini une large région d'intérêt dans l'espace commun proposé par l'*International Consortium for Brain Mapping* (ICBM) ou le Montreal Neurology Institute (MNI) (Fonov et al., 2011 ; Wearn et al., 2025), l'ont transformée vers l'espace natif de chaque sujet et ont défini le LC comme les 12, 10 ou 5 voxels contigus de plus fort signal au sein de cette région (Doppler et al., 2021 ; Engels-Domínguez, Koops, et al., 2024 ; García-Lorenzo et al., 2013 ; Jacobs, Riphagen, et al., 2021 ; Lagarde et al., 2024 ; Olivieri et al., 2019). De même, Sibahi et al. (2023) ont défini le LC comme les 4 voxels de plus haute intensité sur chaque coupe d'une région définie dans l'espace MNI et transformée dans l'espace natif. X. Chen et al. (2014a) ont également défini une large région d'intérêt basée sur des repères anatomiques et défini le LC comme les voxels dont le signal était supérieur à la moyenne + 4 écarts types du signal du pont. De nombreuses études ont également mesuré le signal maximum au sein d'une croix de 3×3 voxels placée manuellement dans le LC (D. V. Clewett et al., 2018 ; Mather et al., 2017 ; Neal et al., 2025), ou la moyenne du signal dans des croix placées soit sur les 2 coupes les plus rostrales du LC (Elman et al., 2021) soit sur les 3 coupes de plus forte intensité (Bell et al., 2023). Des segmentations manuelles du LC ont aussi été réalisées sur 5 coupes prédéfinies, au sein desquelles le signal maximum a été mesuré (Dordevic et al., 2017). Puis, des segmentations manuelles de l'ensemble du LC ont été effectuées (Forstenpointner et al., 2022 ; Zhunussova et al., 2026). Enfin, d'autres équipes de recherche ont mesuré l'intensité des 10 voxels contigus de plus haute intensité au sein d'une segmentation manuelle (K. Y. Liu et al., 2019 ; Riley et al., 2025 ; Turker et al., 2021).

En parallèle, se sont développés des masques réalisés par segmentation manuelle du LC dans un espace commun (MNI, ou un espace *template* créé à partir des IRM-NM des sujets de l'étude), dans lesquels (après transformation dans l'espace natif de chaque sujet ou directement dans l'espace commun) a été mesuré le signal maximal, médian ou moyen sur chaque coupe (Betts et al., 2017 ; Keren et al., 2009 ; Y. U. Liu et al., 2019 ; Van Egroo et al., 2021). Le masque de Keren et al. (2009) a été publié en accès libre et utilisé par d'autres équipes dans des études ultérieures, (e.g., Falgàs et al., 2024 ; Grueschow et al., 2021 ; Jacobs et al., 2018 ; J.-C. Kim et al., 2025). Une autre approche a été de segmenter le LC de chaque sujet dans l'espace natif, manuellement ou avec un seuil (moyenne du pont + 5 écarts-types), puis de transformer ces segmentations vers l'espace MNI et d'en

faire la somme afin d'obtenir un masque probabiliste (Doppler et al., 2021 ; Tona et al., 2017 ; Ye et al., 2021). Un masque a également été réalisé en définissant le LC comme les voxels dont le signal était supérieur à la moyenne du signal du pont + 4 ou 5 écarts-types, dans un espace commun, et en transformant la région obtenue vers l'espace MNI (Bachman et al., 2021 ; Dahl et al., 2019 ; Galgani et al., 2025 ; Ye et al., 2021). En 2022, Dahl et al. ont moyenné différents masques précédemment publiés et gardé les voxels inclus dans au moins la moitié d'entre eux, puis ont lissé le masque obtenu afin d'obtenir un « méta-masque » dans l'espace MNI. Ce masque, disponible en accès libre, a été utilisé dans de nombreuses études ultérieures (e.g., Dutt et al., 2025 ; Falgàs et al., 2026). Plini et al. (2021) ont également dessiné à la main dans l'espace MNI un masque « exhaustif », incluant l'intégralité des masques utilisés pour créer le méta-masque de Dahl et al. (et étant plus étendu que leur somme), avec une symétrie droite-gauche.

De plus, certaines méthodes ont séparé le LC en 2 à 5 sous-régions (Doppler et al., 2021 ; McCall et al., 2024 ; Sibahi et al., 2023 ; Van Egroo et al., 2021).

Plusieurs méthodes de segmentation automatique du LC entier ont également été développées. L'une d'entre elles est utilisée sur des images obtenues en divisant des IRM-MT par des images de la même séquence sans impulsion *off-resonance*, reflétant ainsi purement l'effet de transfert de magnétisation. Elle consiste à classer automatiquement, à l'aide d'un modèle de mélange gaussien, chaque voxel de ces images comme appartenant au LC, à la substance blanche, ou à une troisième catégorie (« ni LC ni substance blanche » ou « fluide ») (Kam et al., 2025 ; Morris, McCall, et al., 2020). Plusieurs méthodes consistant à entraîner un algorithme (multi-atlas ou réseau de neurones profond) à l'aide de segmentations manuelles du LC entier, puis à l'appliquer à de nouvelles images afin d'obtenir une segmentation automatique ont également été proposées et validées par rapport aux segmentations manuelles (Aganj et al., 2024 ; Dünnwald et al., 2021). Au sein de l'unité Neuropresage, nous avons ainsi développé une méthode multi-atlas, basée sur l'algorithme *Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields* (ASHS) (de Flores et al., 2025 ; Foyard, Champetier, et al., 2026).

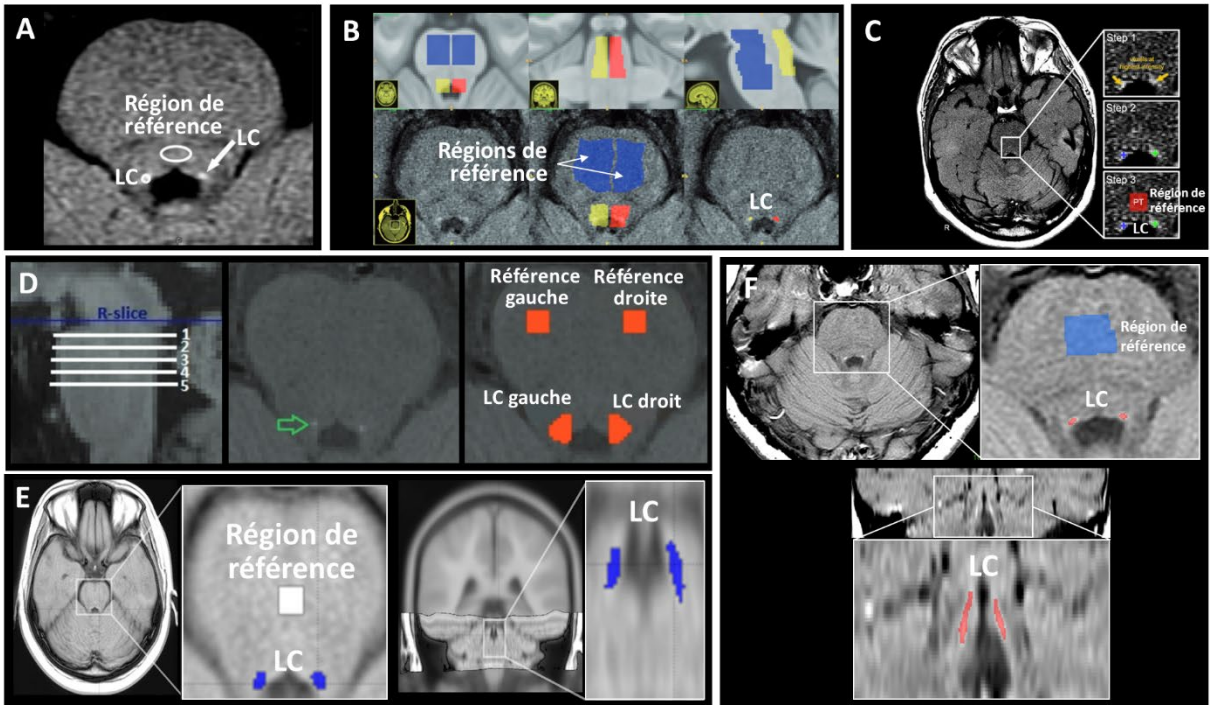


Figure 4 • Segmentations du LC et régions de référence obtenues avec différentes méthodes. (A) Utilisation de curseurs circulaires (et ovale pour la région de référence). Adapté de Takashi et al. (2015). (B) La première ligne montre de larges régions d'intérêt définies dans MNI. La seconde ligne montre leur transformation vers l'espace natif du sujet et les segmentations du LC obtenues en gardant les 10 voxels de plus haute intensité des régions d'intérêt correspondantes. Adapté de García-Lorenzo et al. (2013). (C) Utilisation de curseurs en forme de croix de 3 × 3 voxels (et région de référence carrée). Les différentes étapes de segmentation sont détaillées. Adapté de Neal et al. (2025). (D) Segmentation manuelle du LC (à droite) réalisée sur 5 coupes (illustrées à gauche). Adapté de Dordevic et al. (2017). (E) Méta-masque de Dahl et al. (2022) et région de référence carrée. (F) Segmentation automatique du LC par ASHS. La région de référence est un cube défini dans l'espace MNI et transformé vers l'espace natif du sujet. Ces segmentations font partie de celles utilisées dans cette thèse.

Au total, il existe une très grande variété de méthodes de segmentation du LC (illustrées dans la Figure 4), et des équipes différentes optent actuellement pour des méthodes différentes. Quelques études ont comparé plusieurs méthodes entre elles (Dmitrichenko et al., 2025), mais n'ont pas permis d'identifier une unique méthode idéale. Les méthodes avec un nombre de voxels prédéfini (curseur circulaire ou en croix, voxels les plus intenses) et celles basées sur un atlas à l'échelle du groupe ne permettent pas de mesurer le volume du LC et ne s'adaptent pas à ses variations inter-individuelles Les segmentations manuelles du LC entier répondent à ces limites, mais peuvent être sujettes à de la variabilité inter- et intra-expert·e·s. Les méthodes de segmentation automatique du LC entier sont supposées

plus robustes, mais une comparaison aux autres méthodes par rapport à une réalité basée sur l'histologie serait nécessaires pour le confirmer (Betts, Kirilina, et al., 2019). Il est cependant rassurant de constater que lorsque différentes méthodes ont été comparées, elles donnaient des mesures similaires de l'intensité (Sibahi et al., 2023).

En 2019, des experts et expertes de l'imagerie du LC issues de différentes équipes de recherche se sont réunies afin de proposer des recommandations et des perspectives dans ce domaine. Outre les considérations détaillées ci-dessus ou dans la suite de ce manuscrit, les défis méthodolologiques posés par l'imagerie du LC *post-mortem* (permettant la comparaison avec l'histologie) y sont détaillés (Betts, Kirilina, et al., 2019).

Enfin, les régions d'intérêt obtenues avec les différentes méthodes que nous avons détaillées ont été utilisées conjointement à d'autres modalités d'imagerie afin d'étudier la microstructure du LC (Aganj et al., 2024), son activité et sa connectivité, (e.g., D. Clewett et al., 2025 ; del Cerro et al., 2020 ; Forstenpointner et al., 2022 ; Grueschow et al., 2021 ; Jacobs et al., 2018 ; Mather et al., 2020), ainsi que son métabolisme (Aghakhanyan et al., 2023).

Dans cette première partie, nous avons détaillé l'anatomie, les neurotransmetteurs et les rôles physiologiques du LC, ainsi que les raisons de sa vulnérabilité et les techniques d'imagerie permettant de l'étudier. Les parties suivantes s'intéresseront à différentes conditions accompagnées d'une atteinte du LC. Nous commencerons par le vieillissement cérébral physiologique.

2. Le vieillissement cérébral physiologique

Le vieillissement est un processus naturel, qui désigne, chez tout être vivant, la diminution progressive de sa capacité à assurer ses fonctions. Ce phénomène impacte l'ensemble du corps humain, à l'échelle de la cellule comme de l'organe (Gonzales et al., 2022 ; López-Otín et al., 2023). Dans le cerveau, il implique des altérations de la neurotransmission, de la fonction synaptique, de la neurogenèse, de la vascularisation, de la morphologie et de la connectivité cérébrale, impactant négativement la cognition. Ces modifications sont détaillées dans la revue suivante (C.-K. Kim et al., 2022).

2.1. Imagerie

Différentes techniques d'imagerie ont permis des avancées majeures dans la compréhension du vieillissement cérébral, en offrant la possibilité de visualiser les changements auxquels il est associé *in vivo* chez l'humain.

Neuroimagerie structurelle

Premièrement, le vieillissement est associé à une atrophie globale de la substance grise, se traduisant par un élargissement des ventricules et des sillons cérébraux, ainsi que par un amincissement du cortex (Pfefferbaum et al., 2013), visibles sur des IRM dites « structurales » (pour revue, voir (MacDonald & Pike, 2021)). La substance blanche est également touchée, avec une réduction de son volume (Raz et al., 2005) et des altérations microstructurales mesurées par IRM de diffusion (Madden et al., 2012). L'ensemble de ces altérations suit un gradient antéro-postérieur : elles débutent préférentiellement dans le cortex frontal, en particulier préfrontal, puis s'étendent à d'autres régions telles que le cortex pariétal, le cortex cingulaire ou encore l'insula (Grieve et al., 2005 ; Kalpouzos et al., 2009 ; MacDonald & Pike, 2021 ; Madden et al., 2012 ; Matsuda, 2012 ; Pfefferbaum et al., 2013 ; Raz et al., 2005 ; Salat et al., 2005). Au sein du lobe occipital, on peut également noter une atrophie des gyri supérieur et moyen (Crivello et al., 2014), tandis que le cortex visuel primaire est relativement épargné (Grieve et al., 2005 ; Raz et al., 2005). Pour expliquer ce gradient antéro-postérieur, la théorie du *last in first out* a été formalisée. Elle stipule que les régions les plus récentes en termes d'évolution et de développement seraient les plus vulnérables aux effets du vieillissement (Grieve et al., 2005 ; Raz et al., 2005). On peut cependant noter que le cortex temporal est lui aussi fortement atrophié au cours du vieillissement (pour revue, voir (Fjell et al., 2014)). C'est également le cas de certaines structures sous-corticales, telles que le noyau caudé (Raz et al., 2005), le thalamus (Dima et al., 2021 ; Fama & Sullivan, 2015 ; Pfefferbaum et al., 2013) et l'hippocampe (Crivello et al., 2014 ; Dima et al., 2021), notamment postérieur (Kalpouzos et al., 2009). Il est intéressant de noter que contrairement au volume de matière grise global qui décroît progressivement à partir de 6 ans (Bethlehem et al., 2022), le volume hippocampique est dans un premier temps préservé et ne commence à décroître qu'à 65 ans, mais bien plus rapidement (Chauveau et al., 2021 ; Crivello et al., 2014 ; Grieve et al., 2005 ; Nobis et al., 2019 ; Raz et al., 2005). Il en est de même pour le cortex entorhinal, dont l'atrophie débute entre 40 et 70 ans (Chauveau et al., 2021 ; Frangou et al., 2021 ; Raz et al., 2005). Nous discuterons dans la partie 2.2 du phénomène pouvant expliquer l'accélération de l'atrophie de ces régions à un âge avancé.

Neuroimagerie fonctionnelle

Une autre technique d'imagerie utilisée pour étudier le vieillissement est la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG), permettant de mesurer le métabolisme cérébral du glucose. Une diminution de ce métabolisme avec l'âge a ainsi été observée, majoritairement dans les régions les plus touchées par l'atrophie. En effet, l'hypométabolisme est considéré comme un marqueur de neurodégénérescence, plus précoce que l'atrophie mesurée par IRM (De Santi et al., 2001 ; Drzezga et al., 2011 ; Jack Jr et al., 2010 ; Jahani et al., 2025 ; Reiman et al., 1998). Ainsi, elle affecte particulièrement les cortex préfrontal, temporal, pariétal et cingulaire, ainsi que les noyaux caudés et le thalamus, mais peu le cortex occipital (Deery et al., 2022 ; Kalpouzos et al., 2009). L'hippocampe est cependant préservé (Kalpouzos et al., 2009).

Les substrats énergétiques étant transportés jusqu'aux neurones par voie sanguine, la perfusion cérébrale suit une distribution spatiale proche de celle du métabolisme. Différentes techniques permettent de la mesurer, telles que l'IRM avec marquage de spin artériel (Telischak et al., 2015), la tomographie par émission monophotonique (Coles, 2006), ou encore la TEP avec inhalation continue d'^{15}O (Lammertsma et al., 1981). Ces techniques ont montré une hypoperfusion des lobes frontaux, pariétaux et temporaux au cours du vieillissement (J. J. Chen et al., 2011 ; Pantano et al., 1984 ; K. Takahashi et al., 2005). La phase précoce de la TEP au ^{18}F-AV45 (aussi appelé ^{18}F-Florbetapir) permet également de mesurer la perfusion et est parfois utilisée comme substitut de la TEP-FDG (Ottoy et al., 2019 ; Vanhoutte et al., 2021).

Une autre technique s'intéressant à la perfusion cérébrale, mais sur une échelle de temps plus courte et dans le but de mesurer l'activité neuronale, est l'**IRM fonctionnelle** (IRMf). En effet, chaque augmentation de l'activité neuronale s'accompagne d'une vasodilatation rapide des vaisseaux sanguins à proximité. L'afflux d'oxygène est alors temporairement supérieur à la quantité consommée, induisant une augmentation de la proportion de l'hémoglobine liée à l'O_2. L'hémoglobine perdant ses propriétés paramagnétiques lorsqu'elle se lie à l'O_2, ce changement est détectable en IRM. Ainsi, des séquences *Blood Oxygen Level-Dependent* (BOLD), également qualifiées d'IRMf, permettent de mesurer des modifications transitoires de l'activité neuronale (Glover, 2011). En étudiant la probabilité que 2 régions cérébrales données soient activées en même temps, il est possible de déduire leur **connectivité**. Plusieurs groupes de régions fortement connectées entre elles, appelés réseaux, ont ainsi été définis, tels que le réseau du mode par défaut (activé pendant les états de repos et reflétant des processus cognitifs tels que l'introspection, le vaga-

bondage mental et la mémoire épisodique), le réseaux attentionnel dorsal (impliqué dans l'orientation volontaire de l'attention), le réseau attentionnel ventral, également appelé réseau de la saillance (impliqué dans la détection de stimuli saillants), ou encore le réseau fronto-pariétal de contrôle (coordonnant le réseau attentionnel dorsal et le réseau du mode par défaut) (Buckner & Krienen, 2013 ; Deco & Corbetta, 2010 ; Menon, 2023 ; Thomas Yeo et al., 2011 ; Uddin et al., 2019). Au cours du vieillissement, cette ségrégation des différentes régions cérébrales en réseaux diminue (Betzel et al., 2014 ; Cassady et al., 2021 ; M. Y. Chan et al., 2014 ; L. K. Ferreira et al., 2015 ; Geerligs et al., 2014 ; Malagurski et al., 2020). L'hypothèse de la **dédifférenciation** stipule ainsi que le vieillissement s'accompagnerait d'une moindre spécialisation des régions et des réseaux neuronaux, entraînant un recrutement neuronal plus diffus et un traitement de l'information moins efficace (Baltes & Lindenberger, 1997 ; Fornito et al., 2015 ; Koen & Rugg, 2019 ; Lindenberger & Baltes, 1997 ; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005).

Malgré ce phénomène de dédifférenciation, le vieillissement n'affecte pas tous les réseaux neuronaux de la même manière. Ainsi, lors de tâches cognitives, les personnes âgées présentent une **hyperactivation du réseau du mode par défaut**, associée à des performances cognitives moindres (Hafkemeijer et al., 2012 ; Kizilirmak et al., 2023). Ces changements ont ainsi été interprétés comme sous-tendant la difficulté à passer d'un état cérébral de repos à un mode actif de traitement cognitif (Grady et al., 2006). Des études récentes ont montré que l'hyperactivation du réseau du mode par défaut était plus importante chez les sujets à risque de maladie d'Alzheimer (MA) et était associée à des marqueurs de pathologie tau et amyloïde. Les oligomères d'amyloïde pourraient en être la cause directe (pour revue, voir (Corriveau-Lecavalier et al., 2024)). Ces études soulignent la difficulté à distinguer le vieillissement normal des pathologies neurodégénératives au stade présymptomatique (Harrington et al., 2021). Cette difficulté est d'autant plus élevée que certains processus sont communs, comme la tauopathie primaire liée à l'âge, que nous appellerons PART pour *Primary Age-Related Tauopathy*.

2.2. Tauopathie primaire liée à l'âge

La **PART** est une accumulation progressive de protéine tau au cours de la vie. Cette protéine a pour fonction physiologique de stabiliser les microtubules, des composant essentiels du cytosquelette, en se liant aux molécules de tubuline qui les composent (c'est l'origine de son nom : *tubulin associated unit*). La phosphorylation de certains sites spécifiques de la protéine tau permet de la détacher des microtubules, ce qui est nécessaire à la plasticité du cytosquelette. Cependant, une phosphorylation excessive, dite « **hy-**

perphosphorylation », favorise sa liaison à d'autres protéines tau, générant ainsi des **agrégats** intraneuronaux (Y. Wang & Mandelkow, 2016). La propagation de la protéine tau hyperphosphorylée (p-tau) suit une progression stéréotypée, décrite par les **stades de Braak** (illustrés dans la Figure 5). Dans la majorité des cas, la première zone touchée est le **LC**. Dans le cas contraire, il s'agit de l'un des autres noyaux du tronc cérébral (le noyau touché varie d'un sujet à l'autre) (Braak et al. 2011). A l'échelle neuronale, les protéines p-tau apparaissent d'abord dans l'axone, à proximité du soma (stade de Braak a). Elles se propagent progressivement au reste de l'axone et causent la formation de protrusions somatiques anormales (stade b) (Braak et al., 2011). Elles se propagent également aux neurones adjacents après sécrétion, notamment au niveau des synapses (H. Zhang et al., 2021). Elles atteignent ainsi dans un premier temps d'autres noyaux sous-corticaux, tels que des noyaux du raphé et les noyaux magnocellulaires du cerveau antérieur basal (stade c) (pour une description détaillée des régions sous-corticales touchées, voir Stratmann 2015). La première région corticale touchée est le **cortex trans-entorhinal** (stade 1). Lors de ces premières phases de propagation, p-tau est sous forme **soluble**. Dans un deuxième temps, les agrégats insolubles de p-tau se forment, constituant des « **filaments du neuropile** » dans les dendrites et des « **dégénérescences neurofibrillaires** » dans les somas. Ces agrégats apparaissent généralement d'abord dans le cortex trans-entorhinal (stade I). Ils s'étendent ensuite au cortex entorhinal et à l'hippocampe (stade II), puis à la partie basale du cortex temporal (stade III) et frontal ainsi qu'à l'insula (stade IV), à l'ensemble du cortex préfrontal ainsi qu'aux aires sensorielles associatives de haut niveau (stade V), et enfin aux aires (pré-) motrices et sensorielles primaires et secondaires (stade VI) (Braak et al., 2011). En parallèle de leur propagation corticale, les dégénérescences neurofibrillaires apparaissent dans les noyaux sous-corticaux. Elles sont ainsi présentes dans le LC dès le stade II, et leur densité y est plus élevée aux stades V-VI qu'aux stades précédents (Jacobs, Riphagen, et al., 2021). En l'absence de plaques amyloïdes (des lésions caractéristiques de la MA), la propagation de la protéine tau s'arrête généralement au stade IV (Crary et al., 2014), tandis qu'en présence de ces plaques, sa propagation est à la fois accélérée et plus étendue, pouvant atteindre le stade VI (Doré et al., 2021). La PART est ainsi un processus faisant partie du vieillissement normal, mais constitue également les premières étapes de la MA (Duyckaerts et al., 2015 ; Jellinger et al., 2015).

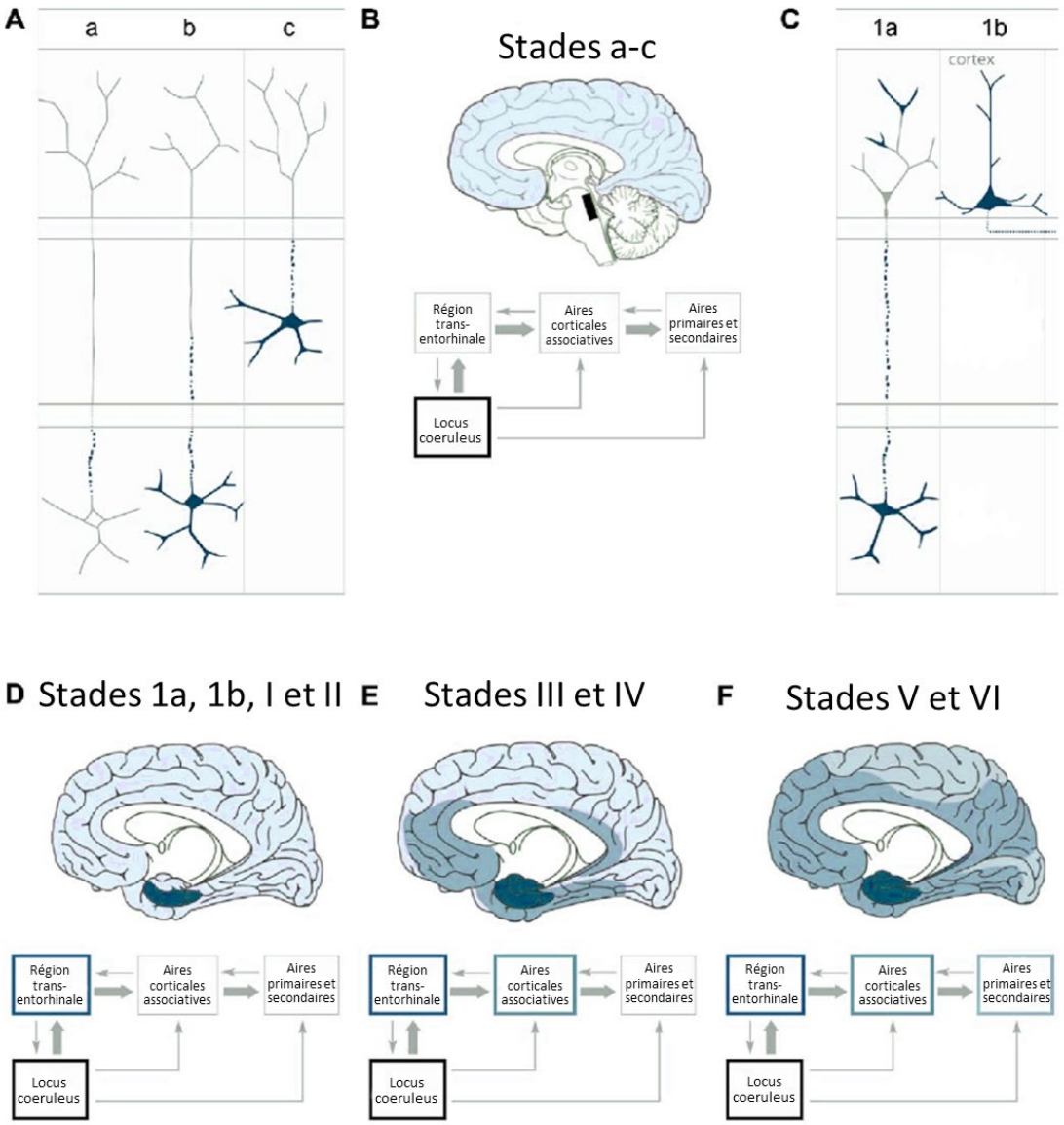


Figure 5 • Illustration de la propagation de la protéine p-tau selon les stades de Braak. (A) Stades les plus précoces du développement de la pathologie tau. Les prolongements cellulaires des neurones du tronc cérébral (souvent au sein du LC) sont les premières structures à présenter des protéines p-tau solubles marquées par l'anticorps AT8 (stade a). Ces protéines envahissent le corps cellulaire et les prolongements dendritiques de quelques neurones du LC contenant de la neuromélanine (stade b). Au stade c, p-tau apparaît dans les cellules nerveuses d'autres noyaux non thalamiques présentant des projections corticales diffuses (noyaux supérieurs du raphé, noyaux magnocellulaires du cerveau antérieur basal, noyau tubéromammillaire hypothalamique). (B) Les régions impliquées dans les stades a à c sont illustrées schématiquement. L'implication du LC est indiquée par un cadre noir. (C) Au stade 1a, des portions de prolongements neuronaux contenant de la protéine p-tau soluble apparaissent dans la région trans-entorhinale. Ces prolongements peuvent représenter des termi-

naisons axonales du LC altérées par la pathologie. Au stade 1b, des somas de cellules pyramidales isolées de la région trans-entorhinale, ainsi que leurs prolongements cellulaires, se remplissent de p-tau. (D-F) Schémas identiques à ceux de B, mais sans le tronc cérébral, illustrant les régions temporales médiales. Les cases indiquent les stades sous-corticaux a, b et c (noir) et corticaux 1a et 1b (bleu foncé) précédant l'apparition de dégénérescences neurofibrillaires, ainsi que les stades I et II (bleu foncé), III et IV (bleu turquoise) et V et VI (bleu gris) de dégénérescences neurofibrillaires et neurites dystrophiques. Adapté de Braak et al. (2011).

2.3. Cognition

Les différentes altérations cérébrales liées au vieillissement s'accompagnent de modifications des **performances cognitives**, décrites par des modèles dit « duels », selon lesquels les fonctions « cristallisées » seraient préservées, voire améliorées, tandis que les fonctions « fluides » seraient altérées (Cattell, 1963 ; Humphreys, 1967 ; S.-C. Li et al., 2004 ; D. C. Park et al., 2002). Les fonctions cristallisées regroupent des processus automatiques, des scripts surappris utilisés dans des situations de routine. A l'inverse, les fonctions fluides regroupent les fonctions permettant l'adaptation à des situations et des informations nouvelles, c'est-à-dire les fonctions exécutives, ainsi que la vitesse de traitement de l'information et certains types de mémoire. Dans cette partie, nous allons décrire plus précisément les différentes fonctions altérées dans le vieillissement, illustrées dans la Figure 6.

Fonctions exécutives

Premièrement, les personnes âgées présentent une diminution des **fonctions exécutives** globales par rapport à de jeunes adultes (Maldonado et al., 2020). Plus précisément, elles ont un temps de réponse plus long et font davantage d'erreurs au test de Hayling (Cervera-Crespo & González-Alvarez, 2016 ; Gibson et al., 2018 ; Maldonado et al., 2020) et au test de Stroop (Etienne et al., 2008 ; Ferguson et al., 2021 ; Maldonado et al., 2020 ; Treitz et al., 2007), mesurant tous deux l'**inhibition**. Leur **flexibilité cognitive** est également plus faible, en particulier la flexibilité cognitive **réactive**, c'est-à-dire la capacité à réaliser des changements rapides de comportement et de processus cognitifs en réponse aux demandes de l'environnement (Eslinger & Grattan, 1993 ; Etienne et al., 2008 ; Maldonado et al., 2020 ; Meiran et al., 2001 ; M. G. Rhodes, 2004 ; Wecker et al., 2005). La flexibilité cognitive **spontanée** correspond quant à elle à la capacité à générer un flux varié d'idées et de réponses, souvent à partir d'une question unique (Eslinger & Grattan, 1993). Elle inclut la notion de **fluence**, dont le déclin avec l'âge est observé de façon in-

constante et plus tardive (à partir de 60 ans, tandis que la flexibilité cognitive réactive décline dès 50 ans) (Mura et al., s. d. ; Treitz et al., 2007). Cela peut s'expliquer en partie par une préservation relative d'autres fonctions cognitives auxquelles font appel les tâches de fluence, telles que la mémoire sémantique. Les capacités de **planification** des personnes âgées sont également plus faibles que celles des adultes plus jeunes, en partie en lien avec la réduction de la vitesse de traitement de l'information et de la flexibilité cognitive (Sorel & Pennequin, 2008). Plus précisément, leur capacité à concevoir un plan d'action est altérée, tandis que leur capacité à appliquer un plan complexe prédéfini est préservée (Allain et al., 2005). Cela explique en partie les difficultés à copier des figures complexes telles que la figure de Rey (Fahle & Daum, 1997 ; Gallagher & Burke, 2007 ; Libon et al., 1994). Les moindres capacités de planification peuvent quant à elles être médiées par un déficit de mémoire de travail chez les personnes âgées (Ferguson et al., 2021).

Mémoire

Les capacités de **mémoire de travail** verbale et visuo-spatiale déclinent en effet au cours de l'âge adulte (Ferguson et al., 2021 ; Fiore et al., 2012 ; D. C. Park et al., 2002) et la capacité à manipuler des informations spatiales est particulièrement altérée (Oosterman et al., 2011). De même, la mémoire déclarative décline à partir de 60 ans. Elle regroupe la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. La mémoire épisodique est la mémoire des évènements de vie d'un individu. Elle permet ainsi de répondre aux questions « quoi », « quand » et « où », et s'apparente à un voyage mental dans le temps, vécu à la première personne (Tulving, 2005). La plupart du temps, les tests utilisés pour l'étudier se limitent à l'une de ses composantes. Par exemple, l'apprentissage d'une liste de mots dans un ordre précis nécessite de retenir « quoi » et « quand », mais le lieu où la liste est apprise a peu d'importance (Riedel & Blokland, 2015). La mémoire sémantique est quant à elle la mémoire des concepts et des connaissances sur le monde, indépendantes du contexte dans lesquelles elles ont été apprises (Saumier & Chertkow, 2002). Ces deux types de mémoire déclinent à partir de 60 ans, mais l'atteinte de la mémoire sémantique est moins marquée et touche spécifiquement l'encodage de nouvelles informations (Burke & Mackay, 1997 ; Nyberg et al., 1996 ; Rönnlund et al., 2005).Un autre type de mémoire est la mémoire procédurale, correspondant à l'acquisition de compétences motrices ou cognitives, parfois implicites (Moscovitch, 2008), qui est préservée lors du vieillissement (Peretti et al., 2002 ; Tóth-Fáber et al., 2023).

Concernant la mémoire épisodique, les performances des personnes âgées lors de tâches de reconnaissance sont plus faibles que celles des jeunes adultes, mais meilleures que

leurs performances de rappel libre (Fraundorf et al., 2019 ; S. Rhodes et al., 2019 ; Whiting & Smith, 1997), suggérant qu'un déficit de **récupération** de l'information stockée en mémoire s'ajoute à un déficit d'**encodage**. Lors d'une tâche d'apprentissage de liste de mots avec plusieurs essais successifs, le nombre de mots appris lors du premier essai décline à partir de 50 ans. Cet écart reste s'observe sur l'ensemble des essais, montrant ainsi un taux d'apprentissage similaire quel que soit l'âge (Davis et al., 2013).

Ces déficits peuvent être liés à la diminution de la mémoire de travail (D. C. Park et al., 1996), mais aussi des fonctions exécutives permettant de mettre en place des stratégies d'encodage et de rappel (Davis et al., 2013 ; Taconnat et al., 2009), et de la vitesse de traitement de l'information (D. C. Park et al., 1996 ; Salthouse, 1996) (faisant partie des fonctions attentionnelles).

Fonctions attentionnelles

En effet, un déclin de la **vitesse de traitement** de l'information est observé à partir de 30 ans (Maldonado et al., 2020 ; Mura et al., s. d. ; Swagerman et al., 2016). Ainsi, des tâches d'attention soutenue montrent des temps de réaction plus longs chez les personnes âgées, pouvant être expliqués par ce ralentissement, mais aussi parce qu'elles favorisent l'exactitude, au détriment de la rapidité. Leur taux d'erreur est ainsi plus faible (en moyenne) que celui des jeunes adultes (Vallesi et al., 2021).

Les capacités d'**attention sélective** sont également réduites lors du vieillissement, avec une difficulté à différencier les informations pertinentes des distracteurs (Dahl et al., 2020 ; Reuter et al., 2019 ; Treitz et al., 2007). Les capacités d'**attention divisée** sont également altérées, mais ces déficits semblent en grande partie expliqués par la diminution de la vitesse de traitement (Andersson et al., 2008 ; Salthouse et al., 1995 ; Treitz et al., 2007). Les capacités attentionnelles semblent donc touchées dans leur ensemble.

Au total, les différentes altérations cognitives observées dans le vieillissement semblent interdépendantes. Ainsi, Salthouse (1996) a proposé que la majorité d'entre elles pourraient découler du ralentissement de la vitesse de traitement de l'information.

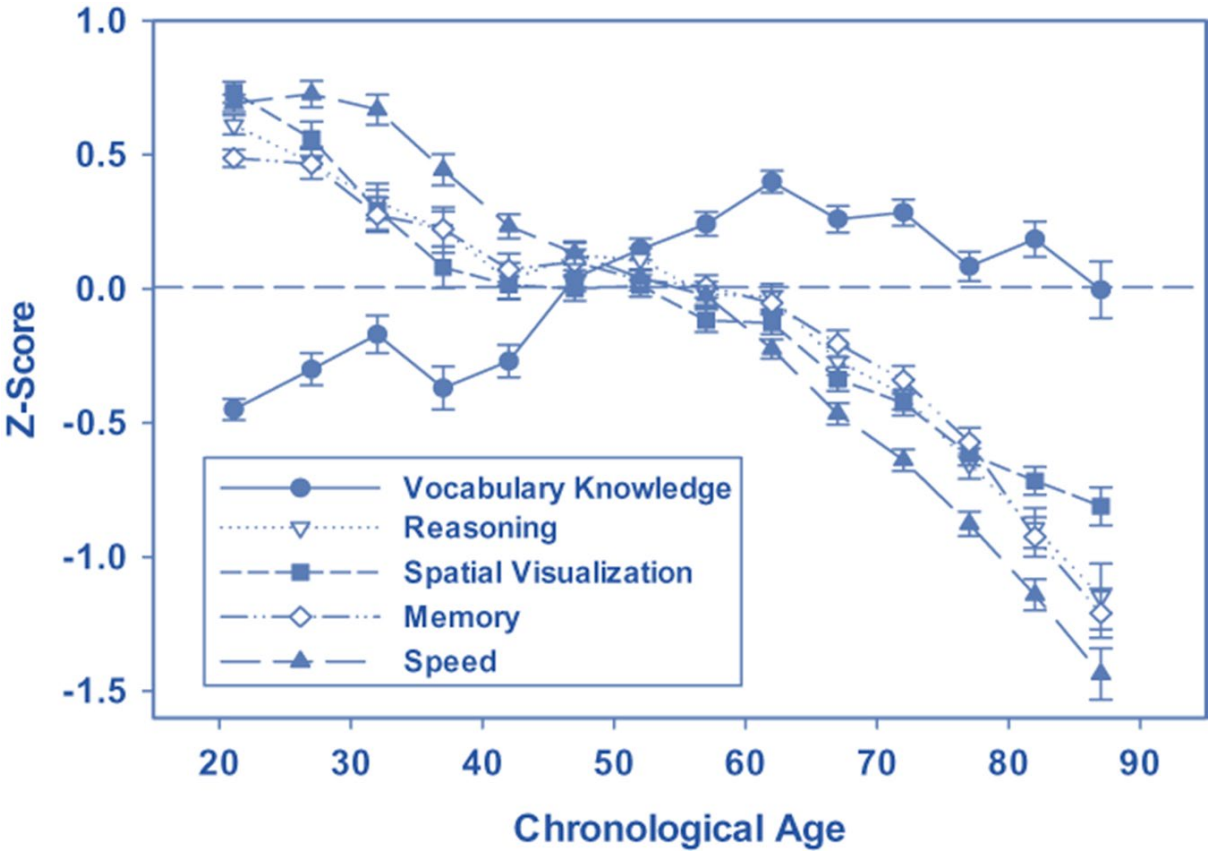


Figure 6 • Évolutions de différentes fonctions cognitives avec l'âge. Adapté de Salthouse et al. (2010.)

2.4. Sommeil

Une autre conséquence du vieillissement normal est un **sommeil plus court et de moins bonne qualité**. Ainsi, 45% des adultes âgés de plus de 60 ans rapportent une mauvaise qualité de sommeil, telle que mesurée avec le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (Fu et al., 2025). Les plaintes des personnes âgées liées au sommeil incluent des symptômes d'**insomnie**, i.e., des difficultés à initier ou maintenir le sommeil et une somnolence diurne (Miner & Kryger, 2020). Ces plaintes sont parfois liées à des troubles du sommeil, tels que le **syndrome d'apnées du sommeil** (voir partie 5.2.1), dont la prévalence augmente avec l'âge (Senaratna et al., 2017). Ce syndrome peut être diagnostiqué grâce à la polysomnographie, combinant électroencéphalogramme (EEG), électrocardiogramme (ECG), électromyogramme (EMG), électrooculogramme (EOG), mesures des mouvements respiratoires, du flux ventilatoire et de la saturation sanguine en oxygène. Cette méthode est utilisée pour étudier les altérations du sommeil liées au vieillissement normal, au même titre que l'actigraphie, et que la mesure de la mélatonine et de la température corporelle.

Ces méthodes ont montré une **diminution de l'amplitude du rythme circadien**, ainsi qu'une **avance de phase** (i.e., un coucher et un réveil matinal plus précoces) au cours du vieillissement (Kondratova & Kondratov, 2012 ; Musiek et al., 2018). Elles montrent aussi une **diminution du temps de sommeil total**, avec une augmentation de la latence d'endormissement et du temps d'éveil après l'endormissement (c'est-à-dire la durée totale des réveils nocturnes). Concernant les différents stades de sommeil, nous pouvons noter une réduction de la proportion du temps de sommeil passé en stade N3 ainsi qu'en sommeil paradoxal, tandis que le temps passé en stade N1 (c'est-à-dire en sommeil léger) est augmenté (Geisler et al., 2025 ; Ohayon et al., 2004 ; I. Park et al., 2022 ; J. F. A. Schwarz et al., 2017 ; Taporoski et al., 2025) (Figure 7).

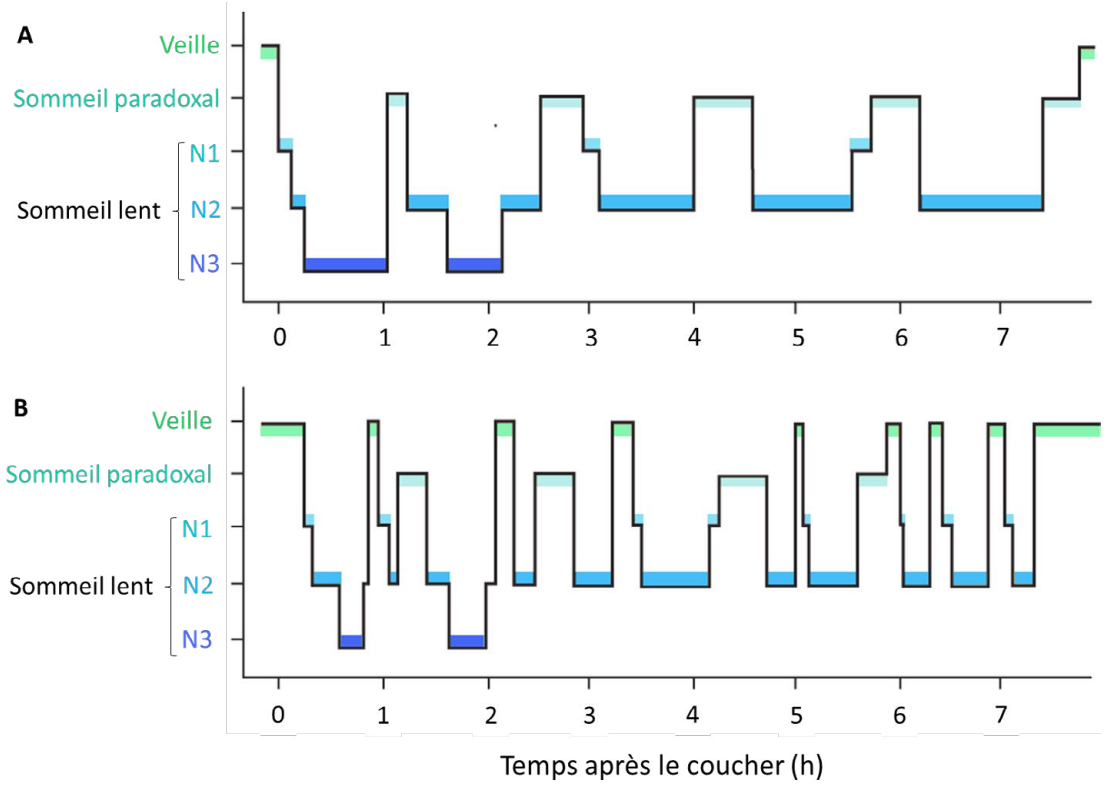


Figure 7 • Hypnogrammes représentant la macrostructure du sommeil typique d'adultes jeune et âgé·e. Les cycles de sommeil de la personne âgée sont interrompus par des réveils nocturnes plus nombreux, réduisant le temps total de sommeil. Adapté de Pace-Schott et Spencer (2011).

Le vieillissement s'accompagne également de modifications de la puissance spectrale et de la microstructure du sommeil lent. On observe ainsi une diminution de la puissance des ondes **delta**, affectant particulièrement le lobe frontal (Gao & Scullin, 2022 ; Mander et al., 2013 ; A. W. Varga et al., 2016), en lien avec l'atrophie de cette région (Dubé et al., 2015 ; Mander et al., 2013). Cette diminution est plus marquée en début de nuit, suggérant une dérégulation du processus homéostatique du sommeil (Münch et al., 2004). Elle reflète une diminution de l'amplitude, de la densité, de la fréquence et de la pente des **ondes lentes** (Carrier et al., 2011 ; Dubé et al., 2015). De même, la puissance dans la fréquence **sigma** est diminuée, reflétant une altération des **fuseaux de sommeil** (Gao & Scullin, 2022). En effet, on observe une réduction de leur densité (c'est-à-dire du nombre de fuseaux de sommeil par minute passée en stade de sommeil N2), de leur amplitude et de leur durée, tandis que leur fréquence individuelle est augmentée (Crowley, 2002 ; Martin et al., 2013 ; Nicolas et al., 2001). Ces modifications affectent différemment différentes parties du cerveau. Ainsi, la diminution de densité et d'amplitude est plus marquée au niveau des dérivations antérieures de l'EEG, tandis que la diminution de leur durée

est plus marquée au niveau des dérivations postérieures, suggérant un effet différentiel sur les fuseaux lents et rapides (Martin et al., 2013). De plus, alors que ces paramètres augmentent au cours de la nuit, leur diminution avec l'âge est plus importante en fin de nuit (Mander et al., 2017 ; Martin et al., 2013). Lorsqu'au moins deux fuseaux sont séparés de moins de 6 secondes, on parle de train de fuseaux (Boutin & Doyon, 2020). Une étude récente suggère ainsi que la proportion de fuseaux rapides faisant partie d'un train diminue avec l'âge, un effet médié par une réduction de la densité des fuseaux rapides (Champetier et al., 2023). Enfin, le **couplage** des fuseaux de sommeil avec les ondes lentes est modifié lors du vieillissement : chez les sujets jeunes, la densité des fuseaux de sommeil rapides est maximale lors du pic de dépolarisation des ondes lentes (Clemens et al., 2007 ; Helfrich et al., 2018 ; Staresina et al., 2015, 2023), tandis que chez les sujets âgés elle est maximale avant ce pic, lors de la phase ascendante (Helfrich et al., 2018 ; Muehlroth et al., 2019).

2.5. Altérations du locus coeruleus

Études *post-mortem*

Plusieurs études ont rapporté une **diminution du nombre de neurones** du LC avec l'âge, affectant particulièrement sa partie rostrale (Chan-Palay & Asan, 1989 ; D. German et al., 1988 ; Manaye et al., 1995 ; Tomlinson et al., 1981 ; Tomonaga, 1983 ; Vijayashankar & Brody, 1979). Cependant, d'autres études n'incluant que des sujets dont le stade de Braak était inférieur ou égal à III n'ont pas retrouvé d'association entre l'âge et le nombre de neurones du LC ou son volume, suggérant que l'effet de l'âge pourrait être entièrement médié par la pathologie tau (Kubis et al., 2000 ; Mouton et al., 1994 ; T. G. Ohm et al., 1997 ; Theofilas et al., 2017).

Études en IRM structurale

Des études en IRM structurale ont montré que l'intensité du LC suit une courbe en **U inversé** avec l'âge (K. Y. Liu et al., 2019 ; Riley et al., 2023 ; Shibata et al., 2006), avec un maximum entre 50 et 60 ans. Cette évolution est similaire à celle de la quantité de **neuromélanine** contenue dans ce noyau : celle-ci s'accumule progressivement dans les neurones avec l'avancée en âge, mais la diminution parallèle du nombre de neurones conduit à une diminution de la quantité totale de neuromélanine à partir de 50 ans (Manaye et al., 1995). La diminution de l'intensité du LC à partir du milieu de la vie peut donc s'expliquer par cette diminution de la quantité de neuromélanine, ainsi que par la

neurodégénérescence en tant que telle (perte neuronale mais aussi diminution du volume neuronal par dégénérescence des neurites).

Études en IRM fonctionnelle

A notre connaissance, seulement deux études ont étudié l'évolution de la **connectivité fonctionnelle** du LC avec l'âge, avec des résultats très différents. Certains effets rapportés étant non linéaires, nous rapporterons ici la direction de l'évolution de la connectivité observée à partir de 60 ans. Premièrement, l'évolution de la connectivité du LC avec le pôle frontal gauche suivait une direction opposée entre les deux études. Les autres évolutions de la connectivité rapportées n'étaient significatives que dans l'une ou l'autre des études. Ainsi, une diminution de la connectivité du LC avec l'aire tegmentale ventrale et le cortex frontal gauche a été observée. Au contraire, il y avait une augmentation de la connectivité du LC avec le noyau basal de Meynert gauche, le cortex orbitofrontal bilatéral, post-central droit et occipital latéral droit, le pôle frontal droit, les gyri frontaux bilatéraux, les gyri temporaux antérieurs et postéro-médians bilatéraux, les pôles temporaux, ainsi les gyri angulaires et fusiformes, les gyri de Heschl et parahippocampique droits, le planum temporale gauche, le précuneus droit, ainsi que les opercules pariétaux et central droit (Jacobs et al., 2018 ; Song et al., 2021). Concernant les réseaux fonctionnels, il y avait une augmentation de la connectivité du LC avec le réseau sensorimoteur latéral droit, ainsi qu'avec certaines régions des réseaux fronto-pariétal et du langage (Jacobs et al., 2018).

2.6. Liens entre imagerie du locus coeruleus et altérations cérébrales au cours du vieillissement normal

Ces différentes altérations du LC au cours du vieillissement pourraient contribuer plus largement aux altérations cérébrales observées au cours de cette période de vie. Pourtant, des études réalisées chez des personnes âgées sans trouble cognitif n'ont **pas rapporté d'association** entre l'**intensité du LC** et le **volume cortical** ou l'**épaisseur corticale**, dans des analyses voxel à voxel ou vertex à vertex (D. V. Clewett et al., 2016 ; R. Liu et al., 2024). De même, d'autres études, incluant soit des participants et participantes jeunes et âgées soit uniquement des participants et participantes âgées dont la majorité ne présentait pas de trouble cognitif, ont rapporté une absence d'association entre l'intensité du LC et le volume de l'hippocampe (Bell et al., 2023 ; Engels-Domínguez, Koops, et al., 2024). Cependant, une étude a montré une corrélation sur une séquence IRM anatomique pondérée en T1 entre le **signal dans certains voxels du LC** au sein du méta-masque de

Dahl et al. et le signal voxel à voxel dans l'**insula** et le **thalamus droits**, dans des régions **temporales**, ainsi que dans les **amygdales** (Tang et al., 2023).

De plus, une étude a rapporté une absence de corrélation entre l'intensité du LC et l'**index de la densité de neurites** ainsi que l'**index de dispersion de l'orientation** (un proxy de la variabilité de l'orientation des neurites). En revanche, l'index de la densité des neurites dans le LC était associé à ce même index dans le **cortex cingulaire antérieur**, et l'index de dispersion de l'orientation dans le LC était associé à l'index de dispersion de l'orientation dans le **pallidum** (Beckers et al., 2024).

A notre connaissance, aucune étude n'a investigué les liens entre l'intensité ou le volume du LC et le métabolisme cérébral.

2.7. Liens entre imagerie du locus coeruleus et altérations du fonctionnement au cours du vieillissement normal

Cognition

Par ailleurs, plusieurs études ont étudié les associations entre l'**intensité du** LC et la **cognition** dans des populations **mélangeant sujets jeunes et âgés cognitivement sains**. Une première étude a ainsi montré une association positive entre l'intensité du LC et un score composite reflétant la **cognition globale**, le *Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5* (PACC5) (Jacobs, Becker, et al., 2021). Cependant, d'autres études utilisant le PACC (la version antérieure du PACC5) n'ont pas trouvé d'association avec l'intensité du LC dans l'ensemble de la population étudiée (Beckers et al., 2024 ; Van Egroo et al., 2023). En revanche, l'une d'entre elles a montré que p-tau231 (i.e., la protéine tau phosphorylée sur le résidu 231, pour un détail de l'interprétation de ce type de marqueurs, voir partie 3.1), mesuré dans le plasma, modulait cette association ; de sorte qu'elle était positive chez les sujets ayant une valeur élevée de p-tau231. Une interaction marginale était également observée avec p-tau181, mais pas avec p-tau217 ou la *Glial Acidic Fibrillary Protein* (GFAP, mesurant l'activation astrocytaire) (Beckers et al., 2024 ; Van Egroo et al., 2023). Par ailleurs, une corrélation positive a été rapportée entre l'intensité du LC et un score composite de **mémoire** (i.e., calculé à partir de plusieurs tests évaluant les fonctions mnésiques) ainsi que plusieurs tests de mémoire immédiate ou de rappel différé (Jacobs, Becker, et al., 2021). De même, une intensité du LC plus élevée était associée à un déclin plus lent des fonctions mnésiques et **exécutives** (Jacobs, Becker, et al., 2021). Il n'y avait cependant pas d'association transversale entre l'intensité du LC et les

fonctions exécutives (Jacobs, Becker, et al., 2021). De plus, une autre étude a montré une corrélation positive entre l'intensité du LC et la **cognition fluide**, qui n'était significative qu'en l'absence de correction pour l'âge. La cognition cristallisée n'était pas associée à l'intensité du LC (Riley et al., 2025). Une troisième étude n'a pas trouvé d'association significative entre l'intensité du LC et un score de **redirection attentionnelle**. Cependant, un score de réserve cognitive (calculé à partir du niveau d'éducation, de la complexité occupationnelle et du *Wechsler Test of Adult Reading*) modulait cette association, de sorte qu'elle était plus positive chez les sujets ayant une faible réserve cognitive (D. V. Clewett et al., 2016). Une corrélation positive a également été montrée entre l'intensité du LC et la performance au premier rappel d'une tâche d'**apprentissage d'une liste de mots,** qui était également significative lorsque seuls les sujets de plus de 60 ans étaient considérés, mais pas lorsque seuls les sujets de 40 ans étaient inclus (Dahl et al., 2019).

Nous allons maintenant détailler les résultats des études n'incluant **que des sujets âgés.** Une première étude utilisant des scores composites (corrigés pour la performance à un test mesurant la cognition globale, que les participants avaient passé lorsqu'ils étaient jeunes) a décrit une corrélation positive entre l'intensité du LC et la **mémoire épisodique**, tandis qu'il n'y avait pas d'association avec la mémoire de travail ni avec les fonctions exécutives. Des corrélations positives avec la **fluence verbale générale et sémantique**, ainsi qu'avec la **vitesse de traitement** étaient cependant observées (Elman et al., 2021). Une autre étude a montré une corrélation positive entre l'intensité du LC et la **rapidité de la réponse inhibitrice**, calculée lors d'une tâche « Stop-Signal ». Étonnamment, cette association présentait une interaction négative avec l'âge (Tomassini et al., 2022). Chez des participants et participantes cognitivement saines à l'inclusion, une intensité du LC plus élevée est également associée à une **progression plus lente du score *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*** (CDR-SB), une échelle conçue pour mesurer l'évolution de la cognition globale aux stades les plus précoces de la MA (Engels-Domínguez, Koops, et al., 2024). Par ailleurs, dans une population incluant majoritairement des sujets âgés cognitivement sains, mais aussi quelques-uns avec un trouble neurocognitif léger ou majeur, l'intensité du LC est associée à un score de **mémoire épisodique** de façon **transversale**, mais ne prédit pas l'évolution de ce score. Au contraire, l'intensité du LC n'était pas associée à la performance lors d'un test d'**attention** à l'inclusion, mais une intensité du LC plus élevée prédisait un **déclin plus faible** de la performance (Pahl et al., 2024).

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux liens entre **volume** du LC mesuré en IRM et cognition, et n'a **pas** trouvé **d'association significative avec le *mini mental state examination*** (MMSE) (Tang et al., 2023).

Une étude incluant des adultes jeunes, en milieu de vie, et âgé·e·s s'est également intéressée aux liens entre la **connectivité fonctionnelle au repos** du LC et la **cognition**. Elle n'a pas trouvé d'association entre la connectivité fonctionnelle du LC et la performance à une tâche d'apprentissage de mots en corrigeant pour l'âge (Jacobs et al., 2018). En revanche, une modulation par l'âge était présente, de sorte que la connectivité du LC avec le **noyau basal de Meynert** était négativement associée à la **performance d'apprentissage et de rappel** de cette tâche, chez les sujets de plus de 63 ans et 40 ans respectivement (Jacobs et al., 2018).

Qualité et structure du sommeil

Étonnamment, peu d'études ont été réalisées pour étudier les liens entre l'imagerie du LC et la **qualité du sommeil** dans le vieillissement. L'une d'entre elles a montré qu'une **intensité du LC** plus élevée était associée à une meilleure qualité du sommeil telle que mesurée par le PSQI (Koshmanova et al., 2023). De même, une intensité du LC plus élevée a été associée à un nombre de **réveils nocturnes** plus faible. Cette association négative était plus forte chez les sujets présentant une valeur élevée de tau totale plasmatique, un marqueur de neurodégénérescence (Van Egroo et al., 2021).

Une étude en **IRMf** a également mis en lumière des liens complexes entre l'activité du LC et les ondes cérébrales pendant le sommeil. Elle comportait une tâche de rivalité perceptuelle, où les participants et participantes regardaient une représentation d'un cube et devaient indiquer lorsque leur perception du cube changeait (par inversion des faces avant et arrière). La réponse du LC au changement de perception était mesurée. Une autre tâche consistait à détecter des sons cibles parmi des distracteurs. La réponse du LC aux sons cibles était mesurée. Ainsi, la réponse du LC au changement de perception était positivement associée à la **puissance dans la bande de fréquence thêta pendant le sommeil paradoxal**, indépendamment de l'âge des sujets. Au contraire, la réponse du LC aux sons cibles était négativement associée à la puissance dans cette bande de fréquence et cette association n'était présente que chez les sujets de plus de 50 ans. La réponse du LC au changement de perception était également positivement associée à l'**activité dans la bande de fréquence sigma pendant la période de sommeil lent précédant le sommeil paradoxal** (une période particulièrement riche en fuseaux de sommeil, se traduisant par une activité accrue dans cette bande de fréquence). En revanche, l'activité dans cette bande de fréquence n'était pas associée à la réponse du LC aux sons cibles. De plus, la réponse du LC au changement de perception ou aux sons cibles n'était pas associée à la latence du sommeil paradoxal (i.e., le temps séparant l'endormissement du premier épisode de

sommeil paradoxal), la durée du sommeil paradoxal, le nombre d'éveils pendant ce stade de sommeil, l'activité dans les autres bandes de fréquence pendant le sommeil paradoxal, ni la puissance des ondes lentes pendant le sommeil lent (Mortazavi et al., 2025).

Dans cette seconde partie, nous avons détaillé les altérations cérébrales liées au vieillissement normal, et l'implication du LC dans ces altérations. Le vieillissement s'accompagne également d'un risque accru de différentes maladies, dont des maladies neurodégénératives conduisant à un déclin plus marqué des fonctions cognitives. Ce déclin peut aller jusqu'à causer une perte d'autonomie, on parle alors de **trouble neurocognitif majeur**. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la **MA** est responsable de 60 à 70% des cas de trouble neurocognitif majeur dans le monde, ce qui en fait la cause la plus fréquente de ces troubles (World Health Organization, 2025).

3. La maladie d'Alzheimer

Cinquante-sept millions de personnes étaient atteintes de MA dans le monde en 2021 (World Health Organization, 2025). Avec le vieillissement de la population, ce chiffre est en constante augmentation et pourrait atteindre 152 millions de personnes en 2050, affectant particulièrement les pays à faible et moyen revenus (Nichols et al., 2022). Il s'agit donc d'un **enjeu majeur de santé publique**.

La recherche scientifique a ainsi investi de nombreux efforts pour mieux comprendre cette maladie, aboutissant à des avancées considérables et notamment aux premières thérapies agissant directement sur le processus pathologique. Ces médicaments permettent de ralentir, mais non d'arrêter l'évolution de la maladie. Ils peuvent également causer d'importants effets indésirables, justifiant de ne pas les proposer aux patients et patientes pour qui le risque est le plus élevé (voir partie 3.3) et soulignant l'importance de continuer les efforts de recherche (Shir & Lachner, 2026).

3.1. Physiopathologie

La MA se caractérise par des lésions dites « positives » regroupant les **plaques amyloïdes**, l'accumulation de **p-tau** et la **neuro-inflammation**, ainsi que des lésions dites « négatives » correspondant à la **neurodégénérescence** (Serrano-Pozo et al., 2011). Nous détaillerons ici ces différents types de lésions, ainsi que les biomarqueurs permettant de les quantifier *in vivo*.

Protéine amyloïde β et ses biomarqueurs

La **protéine précurseure de l'amyloïde** (APP pour *amyloid precursor protein*) est une protéine transmembranaire, présente notamment au niveau des synapses. Elle est ainsi impliquée dans la régulation de la stabilité et de la plasticité synaptiques (Montagna et al., 2017). En conditions physiologiques, l'APP est principalement clivée par deux enzymes : une α-sécrétase, puis une γ-sécrétase, conduisant à la formation de trois fragments solubles, pouvant être rapidement éliminés du cerveau. En revanche, dans des conditions pathologiques telles qu'un excès de cholestérol membranaire, le premier clivage sera effectué par une **β-sécrétase**. Ce clivage induit également la production de trois peptides, dont un domaine intracellulaire et le peptide Aβ (nous utiliserons indifféremment les termes « peptide » et « protéine »). Les différentes voies de clivage de l'APP sont illustrées dans la figure 8. Le domaine intracellulaire de l'APP et le peptide Aβ semblent avoir pour fonction physiologique de limiter l'accumulation de **cholestérol** membranaire (Grimm et al., 2012). Il a également été suggéré que le peptide Aβ pourrait être impliqué dans la **potentialisation à long terme** (et donc la mémoire), ainsi que dans la **lutte contre certains agents pathogènes** (Ahn & Park, 2025). Cependant, certaines de ses isoformes sont impliquées dans le processus pathologique de la MA. En effet, selon le site de clivage de la γ-sécrétase, le peptide Aβ peut avoir différentes longueurs, les plus courantes étant de 40 et 42 acides aminés ($A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ respectivement). La protéine $\mathbf{A\beta_{42}}$ a une plus forte tendance à l'agrégation que la protéine $A\beta_{40}$ et est ainsi le principal constituant des **plaques amyloïdes** (Galgani et al., 2023 ; Knopman et al., 2021), une caractéristique pathologique essentielle de la MA. L'agrégation de la protéine Aβ se fait en plusieurs étapes : d'abord, quelques protéines s'assemblent entre elles, formant des **oligomères**. L'assemblage de plusieurs oligomères forme des petites fibres, appelées **protofibrilles**. Enfin, les protofibrilles s'allongent et s'assemblent pour former des fibres matures, qui constituent les plaques amyloïdes (Ross & Poirier, 2004).

Les plaques amyloïdes sont présentes chez tous les patients et patientes atteintes de MA (c'est une condition pour son diagnostic, voir partie 3.3). Leur progression spatio-temporelle, pouvant débuter près de vingt ans avant les premières altérations cognitives mesurables, a ainsi été décrite par Braak et Braak (1991), puis Thal et al. (2002) et est illustrée dans la figure 9. Ainsi, elles apparaissent dans un premier temps de façon **diffuse** dans les **régions corticales**, touchant particulièrement la partie inférieure des lobes frontal, temporal et occipital. Elles se propagent ensuite au cortex entorhinal et à l'hippocampe, puis aux noyaux sous-corticaux, au tronc cérébral et au cervelet.

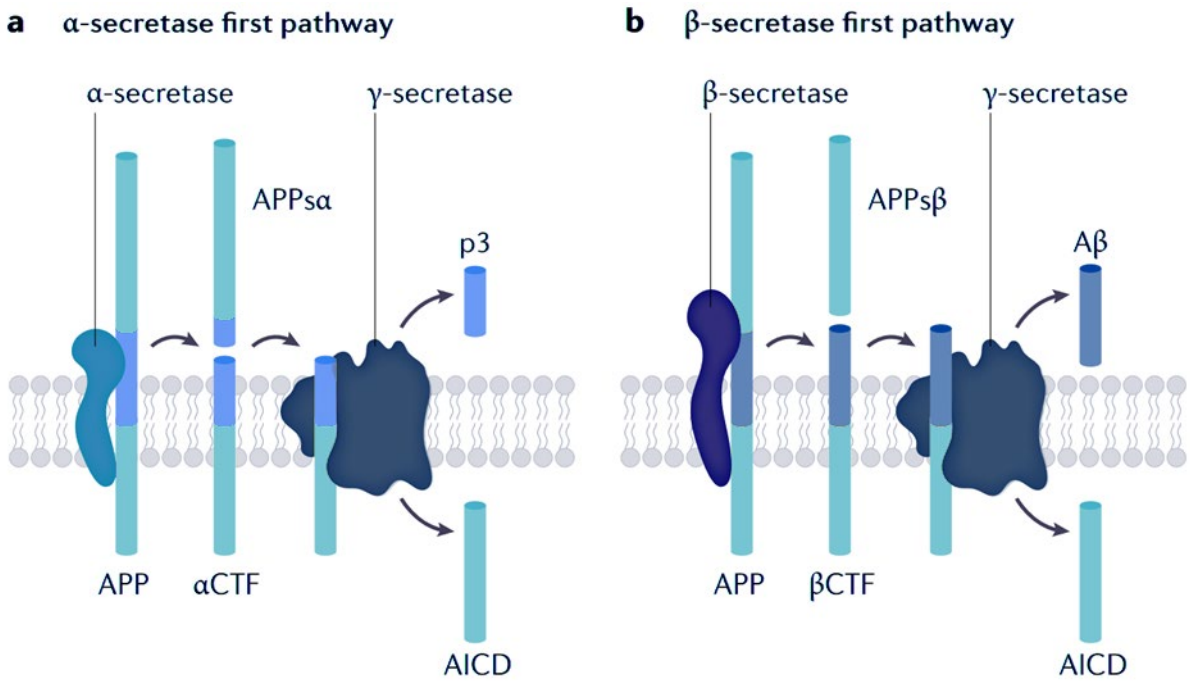


Figure 8 • Voies de clivage de l'APP. (a) Dans la voie non amyloïdogénique, le clivage successif par l'α-sécrétase conduit à la formation d'APP soluble α (APPsα) et de fragment C-terminal α (αCTF), qui est à son tour clivé par la γ-sécrétase pour donner le peptide extracellulaire p3 et le domaine intracellulaire de l'APP (AICD). (b) L'Aβ est formé dans la voie amyloïdogénique, par le clivage de l'APP par la β-sécrétase, donnant l'APP soluble β (APPsβ) et le fragment C-terminal β (βCTF), ce dernier étant ensuite soumis à l'action de la γ-sécrétase, produisant le peptide Aβ et l'AICD. On peut noter que la production d'Aβ est nécessairement en quantités égales à celle d'APPsβ et en quantités inverses à celles de p3 et d'APPsα. Adapté de Knopman et al. (2021).

La protéine amyloïde peut se déposer dans les vaisseaux sanguins du cortex et des leptoméninges, entraînant une augmentation de la fragilité et de la perméabilité vasculaires, pouvant conduire à des hémorragies microscopiques et macroscopiques. On parle **d'angiopathie amyloïde** (Szidonya & Nickerson, 2023).

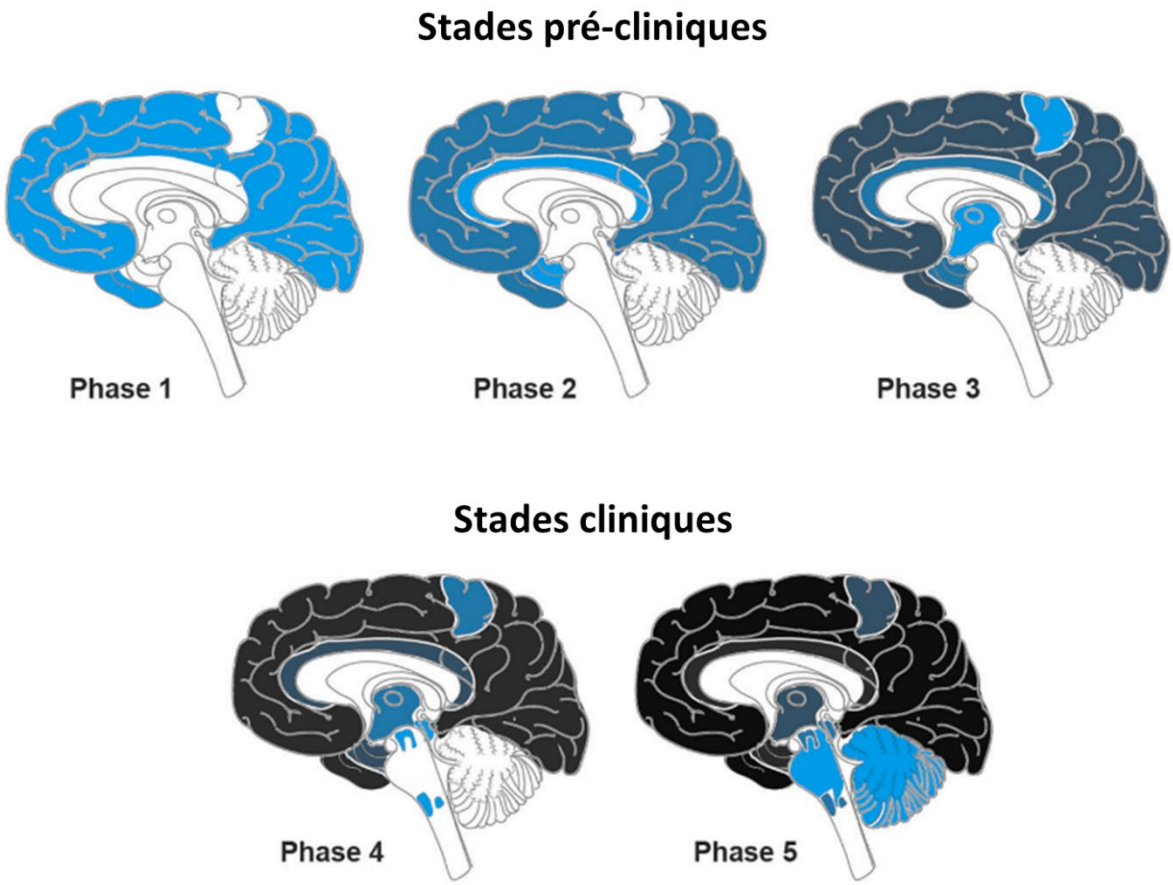


Figure 9 • Illustration de la propagation de la pathologie amyloïde. Adapté de Hampel et al. (2021).

In vivo, les plaques amyloïdes peuvent être visualisées en **TEP**, à l'aide de différents radiotraceurs. Les plus utilisés sont le *Pittsburgh Compound-B* (PIB) marqué au ^{11}C, ainsi que différents traceurs marqués au ^{18}F, tels que le Florbétapir, le Flobetaben et le Flutémétamol. Ces mesures constituent le gold standard, mais des dosages dans le **liquide céphalo-rachidien** (LCR) et le **plasma** ont été développés et atteignent pour certains une fiabilité comparable. La méthode la plus ancienne mais encore couramment utilisée en recherche est le ratio $\mathbf{A\beta_{42/40}}$ mesuré dans le LCR, ou (avec une fiabilité réduite) dans le plasma (Schindler et al., 2019). Ce ratio est négativement associé à la quantité de plaques amyloïdes, puisque le peptide $A\beta_{42}$ est davantage séquestré au sein des plaques que le peptide $A\beta_{40}$, et diffuse donc moins dans le LCR puis dans le plasma lorsque ces plaques sont nombreuses. D'autres méthodes mesurent la quantité de protéines tau phosphorylée sur des résidus spécifiques. Ces mesures sont logiquement associées à l'accumulation de protéine p-tau, mais les plus utilisées, **p-tau181**, **p-tau231** et **p-tau217**, sont plus fortement associées aux plaques amyloïdes. **p-tau217** est celui montrant les meilleures perfor-

mances pour détecter les plaques amyloïdes (Teunissen et al., 2025). Le ratio **p-tau217/ $A\beta_{42}$** semble encore plus fiable (Zhong et al., 2025). Différents **panel**s combinant de nombreux biomarqueurs plasmatiques ont également été développés, afin d'optimiser la détection des plaques amyloïdes (e.g., Gonzales et al., 2022 ; Y. Jiang et al., 2022 ; Palmqvist et al., 2023).

Les formes **génétiques** de MA, bien que minoritaires (1 à 5% des cas), ont été vues comme une opportunité de mieux comprendre la MA dans son ensemble. Elles résultent d'une mutation à pénétrance complète (c'est-à-dire prédisant de manière certaine la maladie) du gène de l'APP ou de sous-unités de la γ-sécrétase : la préséniline 1 (PSEN1) et 2 (PSEN2), ou encore d'une duplication du gène de l'APP (Bateman et al., 2010). Ainsi, ces modifications génétiques agissent directement sur le métabolisme de l'APP et favorisent la formation de plaques amyloïdes. Leur étude a ainsi conduit à l'hypothèse de la **cascade amyloïde**, selon laquelle les plaques amyloïdes seraient nécessaires et suffisantes pour induire l'ensemble des processus pathologiques impliqués dans la MA. Cette hypothèse, longtemps restée consensuelle, est aujourd'hui remise en question (Herrup, 2015). En effet, bien que la présence de plaques amyloïdes dans le cerveau d'un individu, à des niveaux comparables à ceux observés dans la MA, constitue un **facteur de risque** de MA, elle ne suffit pas à induire les autres processus pathologiques et les symptômes qui y sont associés (Herrup, 2015 ; Iqbal et al., 2009). De plus, des études suggèrent que même les formes génétiques de MA ne s'expliquent pas uniquement par l'accumulation d'amyloïde : les mutations et duplications d'APP pourraient altérer sa fonction physiologique de stabilisation et de promotion de la plasticité synaptique, causant ainsi directement une neurodégénérescence, et certaines mutations de PSEN1 impliquées dans la MA ne semblent pas augmenter la production de peptide Aβ, mais favoriser par d'autres voies la phosphorylation de la protéine tau (Iqbal et al., 2009). Enfin, l'accumulation de protéine tau commence avant l'apparition des plaques amyloïdes (Braak et al., 2011).

Tau et ses biomarqueurs

La protéine tau est constituée de 4 domaines fonctionnels : une portion N-terminale, un domaine riche en proline, comportant les différents sites de phosphorylation, un domaine de liaison aux microtubules et une région C-terminale. La région de liaison aux microtubules peut contenir 3 ou 4 séquences répétées, formant les classes de protéine tau **3R** et **4R**, présentes en proportion équivalente dans le cerveau adulte sain (H. Zhang et al., 2021). Lorsque tau est faiblement phosphorylée, son domaine de liaison aux microtubules est caché par sa portion N-terminale, empêchant sa fixation à d'autres molécules. Sous

forme hyperphosphorylée, la conformation de tau est anormale, découvrant le domaine de liaison des microtubules, qui pourra alors être utilisé pour fixer d'autres protéines tau (Zheng et al., 2024). L'agrégation de la protéine tau suit des étapes similaires à celles de la protéine amyloïde : elle s'assemble d'abord en **dimères**, qui s'assemblent à nouveau pour former des **oligomères**, puis des **protofibrilles** et des **fibrilles** (Zheng et al., 2024). Dans la PART et la MA, les agrégats de protéines tau sont constitués de protéines des classes 3R et 4R en proportions équivalentes (Y. Shi, Zhang, et al., 2021). La structure des fibrilles de tau est également identique dans ces deux conditions, soulignant que la tauopathie observée dans la MA est une forme aggravée de la PART (Y. Shi, Murzin, et al., 2021).

Nous avons décrit le rôle physiologique de la protéine tau, ainsi que la propagation stéréotypée de sa forme hyperphosphorylée dans la partie 2.2. Il convient de noter que ce schéma de propagation décrit par les stades de Braak est représentatif de la majorité des cas de PART et de MA, mais que d'autres schémas, caractérisant différents **sous-types** de MA, existent (Murray et al., 2011 ; Vogel et al., 2021). Nous avons également évoqué que cette propagation n'atteint ces derniers stades qu'en présence de protéine amyloïde, qui accélère l'accumulation de p-tau (Doré et al., 2021). Plusieurs mécanismes pouvant participer à ce phénomène ont été décrits. Premièrement, la protéine Aβ induit la formation de **neurites dystrophiques** à proximité des plaques amyloïdes. Il s'agit d'axones enflés, où la tubuline ne s'assemble plus en microtubules et où la protéine APP s'accumule (Sadleir et al., 2016). Une partie des neurites dystrophiques contient de la protéine p-tau (Su et al., 1998), suggérant qu'en induisant son détachement des protéines de tubuline, la formation de neurites dystrophiques favorise son hyperphosphorylation. De plus, la protéine amyloïde induit une **hyperexcitabilité** neuronale, résultant en une **hyperconnectivité** entre des régions porteuses de protéines p-tau et d'autres régions, favorisant ainsi la propagation de protéines p-tau vers ces dernières (Giorgio et al., 2024 ; Roemer-Cassiano, Wagner, et al., 2025 ; Roemer-Cassiano, Zhang, et al., 2025 ; Su et al., 1998). En effet, une activité neuronale accrue s'accompagne d'une exocytose accrue des vésicules présynaptiques, pouvant contenir des protéines p-tau (H. Zhang et al., 2021). De plus, lorsqu'ils sont associés à la protéine prion cellulaire (i.e., la forme non pathologique de la protéine prion), les oligomères d'Aβ favorisent la phosphorylation de tau par une tyrosine kinase (Ahn & Park, 2025). Certains monomères d'Aβ ont également la capacité d'activer des protéines kinases et d'inhiber des protéines phosphatases, augmentant ainsi la phosphorylation de tau tout en empêchant sa déphosphorylation (Ahn & Park, 2025).

La visualisation et la quantification *in vivo* de la pathologie tau se sont longtemps heurtées à des défis méthodologiques, de par sa localisation intracellulaire et la nécessité de différencier la pathologie tau dont la structure correspond à la MA et la PART de celle présente dans d'autres tauopathies. Le premier radiotraceur ayant permis d'imager la pathologie tau en **TEP** est le ^{18}F-Flortaucipir. Aujourd'hui, une deuxième génération de radiotraceurs également marqués au ^{18}F, tels que le MK-6240 ou le RO-948, montre une liaison plus spécifique à p-tau (pour revue, voir Petersen et al., 2022). Ces traceurs semblent marquer les dégénérescences neurofibrillaires et ne pas être sensibles à des stades plus précoces de pathologie tau (Fleisher et al., 2020 ; Petersen et al., 2022). Comme vu plus haut, il est également possible de mesurer différentes formes phosphorylées de la protéine tau dans le **plasma** et le **LCR**, mais la plupart de ces marqueurs, bien que montrant une association avec la pathologie tau mesurée en TEP, sont davantage associés à la TEP amyloïde (Ashton et al., 2021 ; Schindler et al., 2019). D'autres marqueurs plus spécifiques de la pathologie tau et pouvant être mesurés dans les fluides ont donc été développés. Il s'agit d'autres isoformes phosphorylés de p-tau telles que **p-tau205** et de fragments non-phosphorylés du domaine de liaison aux microtubules, tels que **MTBR-243** (pour *microtubule binding region* contenant le résidu 243) (Horie et al., 2025 ; Jack Jr. et al., 2024).

Neurodégénérescence et ses biomarqueurs

Nous avons décrit les différentes techniques d'imagerie permettant de visualiser la **neurodégénérescence** dans la partie 2.1.

L'utilisation de ces techniques et de mesures *post-mortem* a permis de montrer que la quantité de plaques amyloïdes n'est pas associée à la neurodégénérescence. La protéine Aβ semble néanmoins **neurotoxique**, au moins sous sa forme **oligomérique** (Reiss et al., 2018). Cette neurotoxicité est notamment médiée par une augmentation du **stress oxydant**, une promotion de l'**excitotoxicité** et une inhibition de la production de **BDNF** et de la signalisation du **NGF** (Ahn & Park, 2025 ; Reiss et al., 2018). Cependant, la neurodégénérescence intervient préférentiellement dans des régions avec une plus forte concentration de **dégénérescences neurofibrillaires** (Grignon et al., 1998 ; La Joie et al., 2020 ; Whitwell et al., 2008), et la TEP tau prédit mieux l'atrophie corticale moyenne que la TEP amyloïde (La Joie et al., 2020). En effet, l'hyperphosphorylation de tau a un effet neurotoxique via plusieurs mécanismes. Premièrement, elle empêche la protéine tau d'exercer sa fonction physiologique de stabilisation des **microtubules**, des composants du cytosquelette nécessaires au transport axonal et au fonctionnement synaptique normal. Le déficit de ces fonctions est accentué par une action directe des oligomères de p-tau.

Ceux-ci exercent un effet délétère sur les **mitochondries** et la **stabilité génomique**. La toxicité des dégénérescences neurofibrillaires fait quant à elle débat (pour revue, voir (Hu et al., 2023)).

Ainsi, dans la majorité des cas, l'atrophie touche d'abord le lobe temporal médian et le gyrus fusiforme, puis les lobes temporaux et pariétaux postérieurs, et enfin le lobe frontal (Figure 10) (Whitwell, 2010). Les différents sous-types de MA pouvant être définis selon la distribution des dégénérescences neurofibrillaires présentent une atrophie dans les régions correspondantes (D. Ferreira et al., 2020 ; Whitwell et al., 2012). De même, on peut mesurer par TEP-FDG et à la phase précoce de la TEP-AV45 un **hypométabolisme** et une **hypoperfusion** chez les personnes atteintes de MA, touchant principalement les régions temporo-pariétales, en particulier le cortex cingulaire postérieur et le précuneus (Besson et al., 2015 ; Chetelat et al., 2007 ; La Joie et al., 2012 ; Langbaum et al., 2009 ; Samuraki et al., 2007 ; Schroeter et al., 2009).

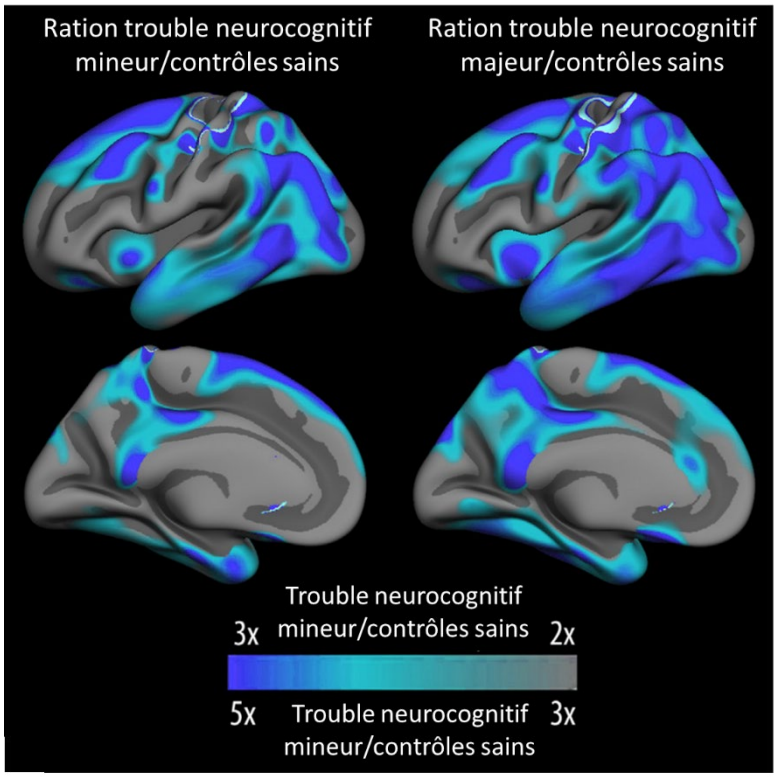


Figure 10 • Perte de volume cortical accélérée chez des patientes et patients avec un trouble neurocognitif mineur ou majeur lié à la MA. Différences entre les taux d'atrophie corticale des personnes âgées en bonne santé et de celles atteintes d'un trouble neurocognitif mineur ou majeur (voir partie 3.2) lié à la MA. Chez les personnes atteintes d'un trouble neurocognitif mineur, l'atrophie corticale est plus de

deux fois plus rapide que celle observée chez les personnes âgées en bonne santé, sur de vastes zones du cortex cérébral. Elle est plus de trois fois plus rapide chez les personnes ayant un trouble neurocognitif majeur. Adapté de Fjell et al. (2014).

La **substance blanche** est également atteinte, notamment au niveau du corps calleux, du cingulum, du faisceau longitudinal et du faisceau unciné (Balthazar et al., 2009 ; Canu et al., 2010 ; Guo et al., 2010 ; J. Li et al., 2012).

Neuro-inflammation

La **neuro-inflammation** joue un rôle ambivalent dans la MA. Aux stades les plus précoces, elle constitue en effet une **réponse adaptée** des cellules gliales, permettant de ralentir la maladie via la phagocytose de protéines anormales ou la libération de facteurs neurotrophiques (i.e., favorisant la survie et la croissance neuronale). Cependant, si la libération de molécules anti-inflammatoires ne met pas fin à cette réponse immunitaire, une neuro-inflammation **chronique** de bas grade s'installe, avec un impact majoritairement négatif, notamment par une **altération de la transmission synaptique** et une **déstabilisation de la barrière hémato-encéphalique**. Des cellules immunitaires périphériques peuvent alors pénétrer dans le parenchyme cérébral et accentuer les dommages neuronaux.

Dans ce contexte, les cellules microgliales présentent différents états d'activation, formant un spectre complexe. L'état le plus décrit dans la MA est celui de « **microglie associée à la maladie** » ou DAM pour *Disease-Associated Microglia*. Elles présentent à la fois des caractéristiques inflammatoires et une capacité à phagocyter et ainsi éliminer la protéine Aβ. De nombreux états d'activation coexistent avec les DAM dans la MA, chacun présentant des propriétés et des fonctions uniques. Ces états d'activation peuvent être induits par des protéines pathologiques comme Aβ ainsi que des cytokines. Lorsque la MA atteint un stade avancé, la microglie est dans un état dysfonctionnel, ne jouant pas son rôle de phagocytose et libérant des cytokines pro-inflammatoires.

De même, les **astrocytes** présentent une variété d'états d'activation. Des cytokines pro-inflammatoires peuvent ainsi induire un état **neurotoxique**, où les astrocytes libèrent différentes cytokines, du NO et des protéases. Des cytokines anti-inflammatoires peuvent au contraire favoriser la production de facteurs **neurotrophiques** par les astrocytes. Dans la MA, les astrocytes ont un phénotype pro-inflammatoire, associé à des altérations sy-

naptiques et une absence d'internalisation du glutamate par les astrocytes, favorisant l'excitotoxicité.

Les cytokines pro-inflammatoires libérées par les astrocytes et la microglie peuvent favoriser l'**accumulation des protéines Aβ et p-tau**. Elles favorisent également la production d'espèces réactives de l'oxygène (des molécules majeures du **stress oxydant**) qui entretient à son tour la production de molécules pro-inflammatoires (pour revue, voir Kwon & Koh, 2020).

Altérations observées en IRM fonctionnelle

En IRMf, aux stades les plus précoces de la MA il est possible d'observer une hyperactivité et une hyperconnectivité neuronales, affectant particulièrement le réseau du mode par défaut (Busche & Konnerth, 2015 ; Jones et al., 2015 ; Roemer-Cassiano, Wagner, et al., 2025 ; Roemer-Cassiano, Zhang, et al., 2025 ; Spruyt et al., 2026). Au contraire, à des stades plus avancés, on observe une **diminution de la connectivité fonctionnelle au repos** dans les réseaux du mode par défaut, de la saillance, du contrôle exécutif et du réseau sensori-moteur chez les patientes et patients atteints de MA (pour revue, voir Dennis & Thompson, 2014). De plus, la **diminution de la ségrégation** des régions cérébrales en réseaux et l'**intégration** accrue des différents réseaux entre eux observées dans le vieillissement sont exacerbées (pour revue, voir Z. Dai & He, 2014).

3.2. Symptômes

Plusieurs phases de MA peuvent être décrites. Au stade **préclinique**, les processus pathologiques ont débuté et des symptômes peuvent être présents, mais ne sont pas suffisamment marqués pour conduire au diagnostic. Vient ensuite le stade de **trouble neurocognitif mineur**. En clinique, il s'agit du moment où le diagnostic de MA est posé, mais où le patient ou la patiente a une autonomie préservée. En recherche, il est souvent défini par un score de 0.5 à l'échelle de *Clinical Dementia Rating* (CDR). Enfin, le stade de **trouble neurocognitif majeur** est caractérisé par des altérations cognitives marquées, causant une perte d'autonomie, ainsi qu'un score de 1 ou plus sur la CDR. Ce stade peut lui-même être sous-divisé en trouble neurocognitif majeur **léger**, **modéré** et **sévère**.

Atteintes cognitives

La MA est principalement caractérisée par des **altérations cognitives**. Celles-ci débutent de manière précoce et subtile, pouvant être détectées **18 ans avant le diagnostic** de trouble cognitif majeur lié à la MA (Rajan et al., 2015), voire davantage dans la forme génétique (Wei, 2023). La première fonction atteinte est dans la majorité des cas la **mémoire épisodique**. Cependant, les premières manifestations cognitives de la maladie peuvent également concerner les fonctions visuo-spatiales, exécutives, langagières ou comportementales. Ces variations caractérisent différents **sous-types cliniques**, partiellement expliqués par les différents sous-types neuropathologiques (Vogel et al., 2021). Il n'y a cependant pas de consensus sur la meilleure manière de quantifier ces altérations cognitives précoces afin de déterminer le risque d'évolution vers le trouble neurocognitif majeur. Il a par exemple été proposé de catégoriser comme « **déclin cognitif transitionnel** » les altérations d'au moins deux fonctions ou métriques cognitives suivantes : la mémoire, les fonctions exécutives et attentionnelles, le langage, l'apprentissage, l'inférence rétroactive et les erreurs d'intrusion (Kiselica, 2021). Cette mesure prédit l'évolution de la charge amyloïde et de l'atrophie du cortex entorhinal, mais sa prédiction du diagnostic clinique ultérieur de MA n'a pas été évaluée (Thomas et al., 2020).

Au stade de trouble neurocognitif mineur et majeur, on retrouve presque toujours une atteinte de la **mémoire épisodique**. Cette atteinte concerne à la fois les processus d'encodage, de stockage et de récupération de l'information (Ergis & Eusop-Roussel, 2008 ; Salmon et al., 1988). La **mémoire sémantique** peut également être atteinte dès le stade de trouble neurocognitif mineur (Henry et al., 2004 ; Joubert et al., 2020 ; Lonie et al., 2008 ; Verma & Howard, 2012), tandis que les informations anciennement acquises en mémoire procédurale restent mobilisables (Eustache et al., 2006 ; Salmon & Bondi, 2009). Au niveau **attentionnel**, on observe également une diminution de la vitesse de traitement et des capacités d'attention sélective exacerbée par rapport au vieillissement normal, parfois dès le stade de trouble neurocognitif mineur (Ashendorf et al., 2008 ; Coubard et al., 2011 ; Dannhauser et al., 2005 ; Festa et al., 2010 ; Grober & Sliwinski, 1991 ; Lonie et al., 2008 ; R. J. Perry, 1999 ; Simone & Baylis, 1997). Au stade de trouble neurocognitif majeur, on observe également une baisse des performances d'attention soutenue (Berardi et al., 2005). Les atteintes **exécutives** concernent quant à elles l'inhibition (verbale et non verbale) et la flexibilité mentale (réactive et spontanée) dès le stade de trouble cognitif mineur (Ashendorf et al., 2008 ; Blanco Martín et al., 2016 ; Coubard et al., 2011 ; Kramer et al., 2006 ; Lonie et al., 2008), ainsi que la planification (Coubard et al., 2011). Les **fonctions langagières** (Henry et al., 2004 ; Verma & Howard, 2012) et la **mémoire de travail**

(Ruchinskas, 2019 ; Saunders & Summers, 2011) sont également précocement touchées. Les atteintes **visuo-spatiales** observées dans la MA correspondent non seulement à une exacerbation des altérations visuo-constructives observées dans le vieillissement normal, mais s'étendent également à des atteintes visuo-perceptives, et ce dès le stade de trouble cognitif mineur (Bäckman et al., 2005 ; Berente et al., 2022 ; Cronin-Golomb et al., 1991 ; Lonie et al., 2008 ; Paula et al., 2016).

Une plainte cognitive peut également exister en l'absence de trouble neurocognitif, ou même d'atteinte cognitive objectivable. On parle alors de **déclin cognitif subjectif** (Kiselica, 2021). Ainsi, la présence d'une plainte cognitive est associée à un risque multiplié par deux de développer un trouble neurocognitif mineur ou majeur (Pike et al., 2022), ainsi qu'à une charge amyloïde plus élevée (Kuhn et al., 2025).

Symptômes neuropsychiatriques

Des symptômes neuropsychiatriques peuvent également survenir précocement dans la maladie. Les plus fréquents sont les symptômes **dépressifs**, l'**irritabilité** et l'**anxiété**. Des troubles du comportement alimentaire, des hallucinations et illusions, une agitation ou une apathie, une désinhibition et une exaltation peuvent également survenir avant le stade de trouble cognitif mineur. La prévalence de la dépression et des troubles anxieux est ainsi supérieure chez les personnes qui développeront une MA, dès 9 ans avant le diagnostic de trouble neurocognitif majeur. La prévalence des symptômes neuropsychiatriques augmente tout au long de l'évolution de la maladie (Nedelec et al., 2022 ; Wise et al., 2019).

Troubles du sommeil et du rythme circadien

Des troubles du sommeil et du rythme circadien sont également présents aux stades les plus précoces de MA. Ainsi, chez des sujets sans troubles neurocognitifs, une faible valeur d'$A\beta_{42}$ dans le LCR est associée à une plus faible **efficacité de sommeil**, un **temps d'éveil après l'endormissement** accru (Ju et al., 2013). De plus, les troubles du sommeil, en particulier les **symptômes d'insomnie**, les **apnées du sommeil** et une **durée de sommeil** particulièrement courte ou élevée, sont associés à un risque accru de développer un trouble neurocognitif majeur lié à une MA (Y. Chen et al., 2024 ; Ju et al., 2014 ; L. Shi et al., 2018). Les liens entre MA et troubles du sommeil semblent **bidirectionnels**. Ainsi, une diminution de la qualité du sommeil semble associée à une activité neuronale accrue et une moindre clairance glymphatique, favorisant la propagation et l'accumulation de

la protéine Aβ. L'hypoxie semble également favoriser la production d'Aβ et exercer un effet neurotoxique. A l'inverse, les processus pathologiques sous-tendant la MA semblent pouvoir induire des troubles du sommeil (pour revue, voir Ju et al., 2014), probablement par des altérations de l'intégrité et du fonctionnement des régions cérébrales régulant le sommeil. La diminution de l'amplitude du rythme circadien observée dans le vieillissement est également accentuée dans la MA (Y. Chen et al., 2024).

Atteintes sensorielles

Des troubles de l'**olfaction**, de la **vision** et de l'**audition** sont également associés à un risque accru de MA. Les troubles de l'olfaction sont également associés à la sévérité des atteintes cognitives aux stades de trouble cognitif mineur ou majeur (X. Chen et al., 2014a).

Autres atteintes

D'autres atteintes associées à une probabilité accrue de développer un trouble neurocognitif lié à la MA incluent une dysbiose intestinale, une moindre activité et performance motrice, des infections virales atteignant le système nerveux, une dérégulation endocrine, une constipation, une perte de poids anormale, une spondylose (i.e., une usure de la colonne vertébrale), ou encore une hypotension (Y. Chen et al., 2024 ; Nedelec et al., 2022).

3.3. Diagnostic et traitements

Diagnostic clinique en France

Selon le collège des enseignant·e·s de neurologie, en France, le diagnostic de MA est la plupart du temps évoqué suite à une **plainte amnésique**. Celle-ci pourra dans un premier temps être objectivée au lit du patient et de la patiente grâce au test des 5 mots de Dubois. Ce test consiste à demander à la personne de retenir 5 mots, puis de les rappeler 5 minutes plus tard. On pourra ainsi observer un **déficit** de ce **rappel différé**, qui ne sera **pas amélioré lorsque l'on donne des indices**. Au contraire, un rappel amélioré par les indices sera en faveur d'une autre étiologie, telle qu'une dépression, des troubles du sommeil, de l'anxiété, ou la prise excessive de psychotropes. Un bilan neuropsychologique sera réalisé par la suite afin de quantifier l'atteinte mnésique épisodique avec le « Rappel libre/rappel indicé à 16 items » et d'évaluer les autres fonctions cognitives.

La réalisation d'une **IRM cérébrale** (ou d'un scanner en cas de contre-indication) est également considérée comme nécessaire au diagnostic de MA. Celle-ci permettra en premier lieu d'**éliminer d'autres causes** neurologiques de troubles cognitifs, telles qu'un processus expansif intracrânien ou une hydrocéphalie, et de détecter des lésions vasculaires ischémiques ou hémorragiques. Au contraire, une **atrophie**, en particulier de l'**hippocampe** (quantifiée avec l'échelle de Scheltens) sera en faveur d'une MA.

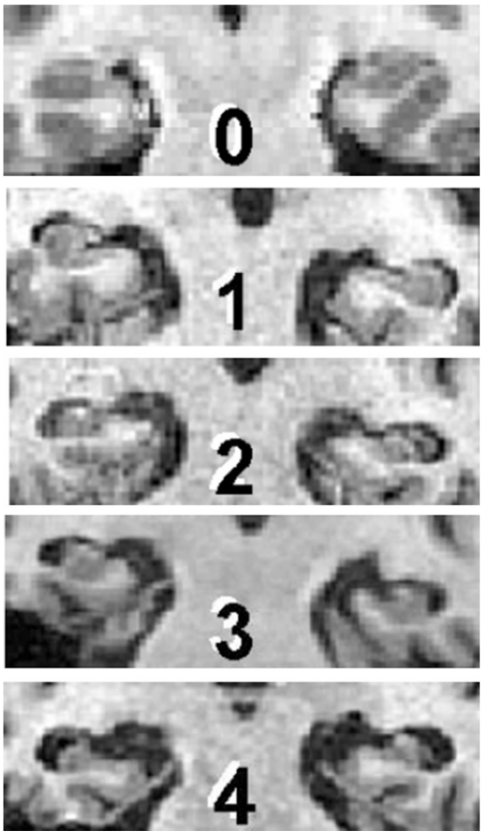


Figure 11 • Échelle de Scheltens. Elle est graduée de 0 à 4. 0 : pas d'atrophie ; 1 : atrophie possible ; 2 : atrophie discrète ; 3 : atrophie modérée ; 4 : atrophie sévère. (Collège des enseignants de neurologie, 2022c).

Un **bilan biologique plasmatique** sera également réalisé afin d'**éliminer d'autres causes** de troubles cognitifs. Il comprendra toujours une numération formule sanguine (quantifiant chaque type de cellule sanguine), ainsi qu'une mesure de la vitesse de sédimentation et de la *C-reactive protein* (CRP) : deux marqueurs d'inflammation, un ionogramme plasmatique (pour détecter un éventuel déséquilibre ionique), une mesure de la calcémie, de l'albuminémie, de la fonction rénale et thyroïdienne, de la glycémie. La fonction hépatique et les vitamines B12 et B9 seront également très souvent mesurées. Dans certains

cas particuliers, une sérologie pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la syphilis, ou la maladie de Lyme pourra également être réalisée (Collège des enseignants de neurologie, 2022c).

Dans la plupart des cas, l'IRM et le bilan biologique plasmatique suffiront à poser le diagnostic de MA. En cas de diagnostic difficile, notamment lorsque les atteintes cognitives sont encore peu marquées ou atypiques, ou en cas de démence à début précoce, une ponction lombaire, ainsi qu'une scintigraphie de perfusion ou une TEP-FDG pourront être réalisées. La ponction lombaire permettra de mesurer le ratio $A\beta_{42/40}$ ainsi que la protéine tau phosphorylée sur l'un des épitopes. La scintigraphie de perfusion ou la TEP-FDG permettra de rechercher une hypoperfusion ou un hypométabolisme des régions corticales associatives et temporales internes (Collège des enseignants de neurologie, 2022c). En France, depuis juillet 2022, dans les cas de présentation clinique atypique où la ponction lombaire est contre-indiquée, non réalisable, ou a fourni des résultats non concluants, il est possible de réaliser une TEP amyloïde, prise en charge par la sécurité sociale (Haute Autorité de Santé, 2022).

Dans les autres cas, la TEP amyloïde ne sera pas réalisée. Le diagnostic réalisé du vivant du patient ou de la patiente reste donc probabiliste dans la majorité des cas, et ne pourra être confirmé que *post-mortem* (Epelbaum et al., 2019).

Recommandations internationales et utilisées en recherche

Les derniers critères publiés par l'***Alzheimer's Association*** proposent de définir différents stades de MA sur le plan biologique et clinique. Sur le plan biologique, la MA est **définie par la présence de pathologie amyloïde et tau**. La positivité d'une mesure directe de la pathologie amyloïde, la TEP amyloïde ou de mesures équivalentes dans le plasma ou le LCR, c'est-à-dire p-tau217, p-tau181, ou p-tau231, est considérée comme reflétant la présence de ces deux pathologies.

Pour évaluer la sévérité **biologique** de la maladie, deux approches sont proposées. La première repose sur la **classification ATNI**, où le A correspond aux mesures de la pathologie amyloïde. A+ correspond ainsi à la positivité à la TEP amyloïde. Le dosage d'Aβ42 dans le LCR est également directement lié à la pathologie amyloïde, mais il n'est pas suffisamment fiable pour être utilisé à visée diagnostique. Comme nous l'avons mentionné, la positivité à l'amyloïde peut également être estimée par le dosage de p-tau217, p-tau181, ou p-tau231 dans le LCR, puisque la positivité à ces biomarqueurs est généralement conco-

mitante à celle de la TEP amyloïde. Cependant, puisque la mesure effectuée est celle de la protéine tau hyperphosphorylée, ces marqueurs sont qualifiés de T_1. L'ensemble des marqueurs reflétant la pathologie amyloïde est qualifiée de biomarqueurs *core 1*. La présence de protéine tau est quant à elle mesurée en TEP ou à l'aide d'un dosage dans le plasma ou le LCR de MTBR-tau243, d'autres fragments non-phosphorylés de la région médiane de tau, ou d'isoformes phosphorylés de p-tau tels que p-tau205. Ces biomarqueurs sont qualifiés de T_2, et *core 2.* (N) est également mesurée en IRM, en TEP-FDG, ou par le dosage dans le plasma ou le LCR de NfL. L'inflammation (I) est déterminée par le dosage de GFAP dans le plasma ou le LCR. La présence de co-pathologies est également évaluée. Ainsi, les lésions vasculaires cérébrales sont mesurées par IRM ou scanner et la présence d'α-synucléine est évaluée par un essai d'amplification sur un échantillon de plasma ou de LCR.

Une autre mesure de la sévérité biologique repose entièrement sur la **TEP**. Celle-ci permet de déterminer la présence de pathologie amyloïde et d'estimer la présence et l'étendue de la propagation de la protéine tau. Ainsi, un premier stade (A) correspond à la présence d'amyloïde alors que la pathologie tau n'est pas détectable en TEP. Au deuxième stade (B), la pathologie tau n'est détectée que dans le lobe temporal médian. Au troisième stade (C), la pathologie est détectée en quantité modérée dans d'autres régions corticales. Enfin, au dernier stade (D), la pathologie tau est présente en grande quantité dans le cortex.

Sur le plan **clinique**, plusieurs stades sont également proposés. Le stade 0 correspond à l'absence de symptômes et des biomarqueurs négatifs chez un individu porteur d'une forme génétique de MA. Le stade 1 correspond à l'absence de symptômes chez un individu positif à l'amyloïde. Le stade 2 correspond au déclin cognitif transitionnel. Les stades 3 et 4 correspondent à un trouble neurocognitif mineur, impactant respectivement légèrement et de manière marquée les activités complexes de la vie quotidienne, tandis que les tâches simples sont préservées. Les stades 5 et 6 correspondent à un trouble neurocognitif majeur impactant respectivement légèrement et de façon marquée les tâches simples de la vie quotidienne.

Les stades cliniques et biologiques sont habituellement associés. Une cognition meilleure que prédite par le stade biologique peut être expliquée par des facteurs de résilience, tandis qu'une altération cognitive plus marquée peut être expliquée par la présence de co-pathologies (Jack Jr. et al., 2024).

L'***International Working Group*** considère quant à lui que les individus positifs pour l'amyloïde ou porteurs de formes génétiques de MA mais ne présentant pas de troubles cognitifs devraient être respectivement qualifiés de « sujets asymptomatiques à risque de MA » et de « MA pré-symptomatique ». En effet, la plupart des individus positifs pour l'amyloïde ne développeront jamais de MA (Dubois et al., 2024).

Malgré ce désaccord sémantique, les 2 collectifs considèrent qu'il est pertinent d'étudier en recherche la MA et ses facteurs de risque y compris chez les individus asymptomatiques, tandis qu'en clinique le diagnostic de MA ne devrait être recherché qu'en présence de symptômes cognitifs ou de mutation familiale. Cette position pourrait évoluer si des traitements montraient une meilleure efficacité chez les individus positifs pour l'amyloïde sans trouble cognitif.

Traitements

Actuellement, en France, la prise en charge de la MA est principalement **non-médicamenteuse**. Elle inclut des séances de **réhabilitation cognitive**, visant à maintenir l'autonomie et de la stimulation cognitive. L'**activité physique** et des **sorties quotidiennes** sont encouragées. Un traitement est proposé pour les facteurs aggravants curables tels qu'une anémie, une insuffisance cardiaque, une insuffisance antéhypophysaire, des déficits sensoriels, ou encore les hématomes sous-duraux. Une vigilance particulière est apportée à l'**évitement de la iatrogénie**, avec un arrêt de tout psychotrope non indispensable, et au **maintien de l'état nutritionnel**, car les oublis de repas sont fréquents. Un **soutien** est également apporté **aux aidantes et aidants**, sur le plan logistique (aide à domicile) et psychologique, ainsi que via des formations. Elles et ils sont également informés de l'existence des associations de familles de malades. En cas de perte d'autonomie et dans des cas complexes tels qu'un sujet seul en refus de soins, il est possible de recourir à la « Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soin dans le champ de l'Autonomie » (MAIA) un dispositif rassemblant les services médicaux et sociaux et ayant pour but de **favoriser le maintien à domicile** et de **simplifier le parcours de soin**. Quand le maintien à domicile est impossible, une institutionnalisation est mise en place au sein d'une maison de retraite médicalisée (EHPAD) ou d'un service hospitalier de long séjour. Sur le plan financier, la prise en charge est remboursée à 100% via l'**affection longue durée** (ALD). L'allocation personnalisée d'autonomie ou la prestation de compensation du handicap peut également être demandée pour les personnes éligibles (selon l'âge et le degré de perte d'autonomie) (Collège des enseignants de neurologie, 2022c).

Quatre traitements médicamenteux bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché en France. Il s'agit de trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (le donépézil, la rivastigmine et la galantamine) et d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (la mémantine). Ils sont indiqués au stade de trouble neurocognitif majeur léger à modéré. Ils ont un léger effet positif sur la cognition et pourraient aussi améliorer certains symptômes neuropsychiatriques tels que l'apathie, l'agitation et les hallucinations. Les effets secondaires des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont principalement des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées et perte de poids) et des crampes musculaires, mais peuvent également inclure une arythmie cardiaque. Ces traitements ne sont néanmoins plus remboursés depuis 2018. Les troubles comportementaux sont également parfois traités avec des psychotropes, utilisés en dehors de l'usage prévu par leur autorisation de mise sur le marché. Le collège des enseignant·e·s de neurologie insiste sur la grande prudence qui est de mise quant à la prescription de ces médicaments dans la MA. En effet, les psychotropes peuvent aggraver les troubles cognitifs (Collège des enseignants de neurologie, 2022c).

L'avènement des **anticorps monoclonaux anti-amyloïde**, les premiers traitements semblant capables de ralentir l'évolution de la MA, constitue une avancée majeure pour la prise en charge de la MA. Leur mode d'action consiste à **favoriser la clairance des plaques amyloïdes par la microglie**. Parmi ces traitements, le lécanemab et le donanemab ont été approuvés par la Commission Européenne sur la base des preuves suivantes :

- Ces deux traitements **réduisaient significativement l'évolution mesurée sur plusieurs échelles cliniques** dont la CDR-SB. Cette réduction était inférieure aux seuils de significativité clinique minimale préalablement définis. Cependant, l'usage de ces seuils dans ce contexte a été critiqué pour plusieurs raisons : premièrement, ils ont été déterminés sur la base du jugement d'experts et non du point de vue du patient ou de la patiente, en contradiction avec leur définition de différence minimale ressentie par la personne recevant le traitement. De plus, le calcul de ce seuil n'est pas trivial et les données utilisées pourraient être compatibles avec un seuil plus faible. Enfin, ils ont été conçus pour évaluer l'évolution clinique intra-individuelle et non pour estimer une différence inter-individuelle. Dans ce contexte, d'autres indicateurs ont été utilisés pour évaluer l'efficacité clinique (Guizzaro et al., 2026).

- Le lecanemab a également montré un effet favorable sur la **qualité de vie** et l'**allègement de la charge des aidantes et aidants**, bien que les tailles d'effet soient débattues (S. Cohen et al., 2023 ; Guizzaro et al., 2026)

- Les sujets recevant le placebo atteignent en 12 mois un niveau de **déclin cognitif** comparable à celui atteint en 18 mois par les sujets recevant le lecanemab (Dyck et al., 2023 ; Guizzaro et al., 2026).

- Les personnes recevant le donanemab ont un **risque 38% plus faible de présenter une valeur de CDR-SB plus élevée que leur *baseline*** sur deux mesures consécutives, par rapport aux personnes recevant le placebo (Guizzaro et al., 2026 ; Sims et al., 2023).

- L'estimation des effets à plus long terme à partir de la phase d'extension des études et utilisant comme contrôle des données d'ADNI suggère un **délai plus élevé de progression vers le prochain stade la maladie ou vers la démence sévère** chez les sujets recevant l'un des deux traitements. La validité de ces analyses repose cependant sur des hypothèses non testées, justifiant de les interpréter avec prudence (Guizzaro et al., 2026). On peut cependant noter qu'une différence significative du taux de progression vers le stade de la maladie était déjà visible sur la durée de l'essai du lecanemab (Villain et al., 2025).

Des effets indésirables fréquents et parfois graves de ces traitements ont été rapportés. Il s'agit d'*amyloid-related imaging abnormalities* (**ARIA**), c'est-à-dire des hémorragies ou des œdèmes visibles en IRM. La plupart du temps, ils sont **asymptomatiques et transitoires**. Dans de plus rares cas, ils sont associés à des **symptômes modérés à sévère**, pouvant aller jusqu'au décès. Ces effets indésirables sont plus fréquents chez les porteurs de l'allèle **APOE4**, en particulier les **homozygotes** (Dyck et al., 2023 ; Guizzaro et al., 2026 ; Sims et al., 2023). Les précédents essais cliniques testant d'autres anticorps monoclonaux anti-amyloïde suggéraient également qu'une **atteinte hémorragique cérébrale** et la **prise d'anticoagulants** augmentaient le risque d'ARIA, justifiant des critères d'exclusion des essais cliniques du lecanemab et donanemab (Cummings et al., 2023 ; Rabinovici et al., 2025). Ainsi, la population pour laquelle l'Agence Européenne du Médicament a approuvé l'usage de ces traitements est les individus amyloïde positifs (« la présence de pathologie Aβ doit être confirmée avec les tests appropriés ») ayant un trouble cognitif mineur ou majeur léger (correspondant aux stades 3 à 5 de la sévérité clinique proposés par l'*Alzheimer's Association*), non homozygotes pour l'allèle APOE4, sans trouble de

l'hémostase non contrôlé ni macro-hémorragie intracérébrale, présence de 4 micro-hémorragies cérébrales, de sidérose superficielle, d'œdème vasogénique, ou d'autres lésions visibles en IRM suggérant une angiopathie amyloïde, et ne prenant pas d'anti-coagulants (European Medicines Agency, 2025a, 2025b). La proportion des personnes diagnostiquées d'une MA remplissant ces critères est estimée à seulement 24% (Vrillon et al., 2026). Les contre-indications pour le donanemab incluent en plus une hypertension non contrôlée et une maladie sévère de la substance blanche (European Medicines Agency, 2025b).

En France, la **Haute Autorité de Santé** (HAS) a cependant **refusé** pour le moment le remboursement du lecanemab (décision du 22/10/2025) et du donanemab (décision du 06/05/2026). Elle met en avant :

- L'infériorité de l'effet par rapport au seuil de significativité clinique minimal, discutée plus haut.

- L'absence d'une démonstration formelle de corrélation entre l'efficacité en termes de réduction de la charge amyloïde et l'efficacité clinique. Des études basées sur les données d'essais cliniques ou d'implémentation de traitements diminuant la charge amyloïde (dont les anticorps monoclonaux) montrent pourtant une association entre l'évolution de la charge amyloïde et la cognition globale (mesurée avec la CDR-SB, l'ADAS-Cog, i.e., la sous-échelle cognitive de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* ou le MMSE) (Abanto et al., 2024 ; Ivanidze et al., 2026).

- L'**absence de démonstration de l'effet de ces traitements sur le cours de la maladie**. Cette question est en effet débattue (Cummings, 2023a ; Daly et al., 2024).

- Les **risques**, qu'elle juge importants.

- L'absence de données jugées robustes concernant l'impact sur la qualité de vie.

- Les **modifications « radicales » du parcours de soin** nécessaires afin de déterminer l'éligibilité au traitement et de surveiller l'apparition éventuelle d'ARIA.

- L'**incertitude** sur les effets thérapeutiques et indésirables **après 18 mois** (Haute Autorité de Santé, 2025, 2026).

Sur ce dernier point, les études menées sur la sûreté et l'efficacité du traitement en **conditions réelles dans les pays où ces médicaments ont été autorisés commencent** à apporter des réponses. Les plus longues s'étendent pour le moment sur une durée de **2 ans**. Elles montrent une **incidence des effets indésirables similaire à celle observée dans les essais cliniques**, ainsi qu'une efficacité sur différents **biomarqueurs** (Agosta et al., 2026 ; Curd et al., 2026 ; Liao et al., 2026 ; P. Liu et al., 2026 ; Marano et al., 2026 ; Shields et al., 2026). Certaines études montrent des résultats encourageants sur la **cognition**, mais souvent l'évolution n'est mesurée que sur une période inférieure à 18 mois et l'**absence de groupe contrôle** ne permet pas de distinguer l'effet du traitement (Agosta et al., 2026 ; Bregman et al., 2025 ; Marano et al., 2026 ; Shields et al., 2026). Une étude chinoise a cependant montré une **amélioration de l'évolution du MMSE sur 6 mois** de traitement au lecanemab **par rapport à des patientes et patients non traités issus de la cohorte ADNI**, dont l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la proportion de personnes porteuses de l'allèle APOE4 étaient similaires à la population de l'essai clinique (Liao et al., 2026). Il pourra être pertinent d'effectuer des comparaisons similaires sur de plus grandes périodes de temps. En attendant, le rapport bénéfice-risque de ces traitements reste l'objet de vifs débats dans la communauté scientifique. Si ces traitements sont approuvés, il sera important de préserver le **droit pour les patients et patientes de trancher elles-mêmes** si elles jugent que les bénéfices attendus surpassent les risques, en leur délivrant une information fiable, claire et appropriée (Cummings, 2023b).

De nombreuses thérapies, ciblant l'amyloïde mais aussi d'autres processus pathologiques de la MA, sont actuellement **en cours de développement ou d'évaluation**, seules ou en complément des anticorps anti-amyloïde. Le LC a été proposé comme cible thérapeutique potentielle (Gutiérrez et al., 2022). Ainsi, un essai clinique de phase II a montré des résultats encourageants d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, l'atomoxetine, dans le trouble neurocognitif léger lié à la MA. En effet, le médicament était bien toléré et réduisait la quantité de tau totale et de p-tau181 dans le LCR. Cependant, au cours des 6 mois de l'étude, aucune amélioration de la cognition n'était observée (Levey et al., 2022). Mieux comprendre le rôle du LC dans la MA pourrait permettre d'imaginer d'autres stratégies pour restaurer ses fonctions et contribuer à lutter contre cette maladie.

3.4. Altérations du locus coeruleus

Études *post-mortem*

Des études réalisées *post-mortem* ont montré qu'un **stade de Braak** plus élevé était associé à une **perte neuronale** accrue dans le LC (Busch et al., 1997 ; Theofilas et al., 2017). En effet, la densité de **p-tau** et de **dégénérescences neurofibrillaires** dans le LC augmente avec le stade Braak, et la densité de dégénérescences neurofibrillaires est associée à une réduction de la quantité de neuromélanine, suggérant une mort neuronale, mais sans impact apparent sur le volume du LC (Ehrenberg et al., 2017 ; Hary et al., 2025 ; Jacobs, Becker, et al., 2021). Ainsi, les personnes atteintes de MA ont un nombre de neurones plus faible que des sujets sains de même âge, avec une mort neuronale plus marquée au stade de trouble neurocognitif majeur que mineur (S. C. Kelly et al., 2017 ; D. M. Mann et al., 1982 ; Zarow et al., 2003 ; Zweig et al., 1988).

L'accumulation de protéines anormales, dont tau, dans le LC pourrait être favorisée par un dysfonctionnement des **endosomes** et des **lysosomes**, impliqués dans la dégradation de ces protéines. Ainsi, les neurones du LC de personnes atteintes de MA ont des endosomes plus grands que ceux des sujets sains de même âge. Les endosomes occupent ainsi une plus grande proportion du cytoplasme. Bien que la taille moyenne des lysosomes soit similaire, la proportion de lysosomes de grande taille est supérieure chez les personnes atteintes de MA (Fructuoso et al., 2025).

Études en IRM structurale

Les études réalisées en IRM structurale sont également cohérentes avec une mort progressive des neurones du LC dans la MA. Ainsi, de nombreuses études ont montré que l'**intensité** du LC est plus faible chez les personnes ayant un trouble neurocognitif majeur lié à la MA que chez les contrôles de même âge (Aghakhanyan et al., 2023 ; Betts, Cardenas-Blanco, et al., 2019 ; Cassidy et al., 2022 ; Dordevic et al., 2017 ; Galgani et al., 2023 ; Hou et al., 2021 ; Jacobs, Becker, et al., 2021 ; Jacobs et al., 2023 ; Lagarde et al., 2024 ; R. Liu et al., 2024 ; D. M. Mann et al., 1982 ; Olivieri et al., 2019 ; J. Takahashi et al., 2015). Cette diminution d'intensité semble concerner préférentiellement la partie rostrale du LC (Bain et al., 2023). De même, les personnes ayant un trouble neurocognitif majeur lié à une MA ont un **volume** du LC plus faible que les sujets sains de même âge. Au stade de trouble neurocognitif mineur, cette différence est retrouvée de façon inconstante (Aghakhanyan et al., 2023 ; Dutt et al., 2020 ; Galgani et al., 2023).

Une corrélation négative entre l'intensité du LC et le stade de Braak mesuré en TEP a également été rapportée dans une population incluant à la fois des sujets âgés cognitivement sains et des sujets ayant un trouble neurocognitif mineur ou majeur lié à la MA (Cassidy et al., 2022).

Études fonctionnelles

Les changements d'**activité** du LC dans la MA ne font pas consensus, car les études menées chez l'humain se sont appuyées sur des mesures indirectes, avec des résultats pouvant sembler contradictoires (Gannon & Wang, 2019). L'hypothèse dominante est que l'**activité tonique** des neurones du LC serait **accrue**, au détriment de son activité phasique (Aston-Jones & Cohen, 2005 ; Elman et al., 2017). L'augmentation de l'activité tonique serait un phénomène de **compensation** de la perte neuronale et de la diminution de la capacité de synthèse de la NA. Ainsi, une activité du LC mesurée en IRMf au repos plus élevée est associée à une plus faible capacité de synthèse des catécholamines (NA et dopamine) chez des sujets âgés sans trouble cognitif, uniquement s'ils sont positifs à l'amyloïde (J. Parent et al., 2024). De même, le LC des personnes ayant une MA a un volume nucléolaire réduit, suggérant une moindre transcription de l'ARN ribosomique et donc une moindre capacité de synthèse protéique (Fructuoso et al., 2025). Les **oligomères de protéine Aβ** semblent également directement favoriser une **hyperactivité** du LC, en se fixant sur ses récepteurs GABA-A inhibiteurs, qui sont alors internalisés (L. Kelly et al., 2021). De plus, la **recapture de la NA** est **diminuée** dans le cerveau de personnes atteintes de MA (Palmer, Francis, et al., 1987 ; Szot et al., 2000), tandis que l'expression de la **tyrosine hydroxylase** (une enzyme cruciale à la synthèse de la NA) par chaque neurone est **augmentée** au début de la phase de trouble neurocognitif majeur de la MA (avant de retrouver son niveau d'expression basal) (Szot et al., 2000).

Comme vu plus haut (dans la partie 1.3), la NA joue habituellement un rôle neuroprotecteur. Cependant, les oligomères d'$A\beta_{42}$ ont la capacité de se fixer sur les récepteurs α_{2A} (présents sur les neurones du LC) et de modifier leur réponse à la NA en faveur d'une voie de signalisation conduisant à l'hyperphosphorylation de la protéine tau (F. Zhang et al., 2020). **Une augmentation de la signalisation noradrénergique au début de la MA pourrait donc conduire à une pathologie tau plus élevée dans le LC, dont la propagation serait favorisée par l'hyperactivité de ce noyau.** Une étude menée chez des sujets âgés cognitivement sains a montré des résultats en ce sens. Elle n'a pas trouvé de différence d'activité du LC en IRMf au repos entre les sujets positifs et négatifs pour l'amyloïde. L'activité du LC n'était pas non plus associée à la TEP tau dans l'échantillon

total. En revanche, chez les sujets positifs pour l'amyloïde, une activité du LC accrue était associée à une TEP tau plus élevée dans l'amygdale (J. Parent et al., 2024). Une étude a également montré que chez des souris ADLP-Tau (modèle d'amyloïdopathie et de tauopathie), un inhibiteur de la recapture de la NA exacerbait la pathologie tau et induisait un déficit cognitif (Jeong et al., 2025).

3.5. Liens entre imagerie du locus coeruleus et symptômes de maladie d'Alzheimer

Cognition

Les altérations du LC dans la MA ont un retentissement sur la **cognition**. Ainsi, une étude incluant des sujets âgés dont la majorité ne présentait pas de trouble cognitif a rapporté que la TEP amyloïde modulait une association positive entre l'intensité du LC et la **mémoire épisodique**, de sorte qu'elle était plus forte chez les individus ayant une charge amyloïde plus élevée. De plus, la TEP amyloïde ne modulait pas l'association positive entre l'intensité du LC et un score d'attention mesuré à l'inclusion. Cependant, une intensité du LC plus faible prédisait un **déclin attentionnel** au cours du temps plus important, et cette association était plus forte chez les sujets ayant une charge amyloïde plus élevée (Pahl et al., 2024).

Une étude incluant des participants et participantes avec et sans MA a également montré une association positive entre l'intensité du LC et la mémoire épisodique. Il n'y avait pas d'association avec la mémoire de travail, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement et l'attention (Galgani et al., 2025).

Des études incluant des personnes ayant un trouble neurocognitif mineur ou majeur léger lié à une MA ont le plus souvent rapporté une **absence d'association** entre l'intensité du LC et la **cognition globale** (mesurée par le MMSE, l'échelle de démence de Mattis, et la CDR), ainsi qu'avec des mesures des fonctions exécutives et des fonctions cognitives pariétales (incluant les fonctions visuo-constructives, les praxies gestuelles et le langage évalué avec un test de dénomination) (Cassidy et al., 2022 ; Elman et al., 2017 ; Lagarde et al., 2024 ; Olivieri et al., 2019). Tandis que l'une de ces études n'a pas trouvé d'association entre l'intensité du LC et la **mémoire épisodique verbale**, une autre a rapporté une association positive uniquement chez les participants et participantes avec un sous-type amnésique de MA (Lagarde et al., 2024 ; Olivieri et al., 2019). La **fluence** verbale géné-

rale, la fluence sémantique et la **vitesse de traitement** étaient également positivement associées à l'intensité du LC (Elman et al., 2021).

Sommeil

L'altération du LC pourrait également être impliquée dans les **troubles du sommeil** observés dans la MA. Ainsi, chez des patients ayant un trouble neurocognitif mineur lié à une MA, une intensité du LC plus faible est associée à un index de « dysfonction diurne » - intégrant la prise de somnifères et le manque de motivation - plus élevé (Elman et al., 2021).

Une intensité du LC plus élevée est également associée à une **puissance des ondes lentes** plus élevée pendant le sommeil lent, dans une population incluant des sujets avec et sans MA (Falgàs et al., 2026).

Symptômes neuropsychiatriques

Enfin, le LC pourrait être impliqué dans les **symptômes neuropsychiatriques** associés à la MA. Ainsi, dans une population incluant des sujets avec et sans MA, une intensité du LC plus élevée est associée à un score plus faible (moins pathologique) mesurant les symptômes neuropsychiatriques, le *neuropsychiatric inventory*. On retrouve cette association négative sur différents sous-scores de ce questionnaire, mesurant les **hallucinations**, l'**agitation**, la **dépression**, l'**exaltation**, l'**apathie** et les **perturbations motrices**. Les sous-scores mesurant les illusions et l'anxiété n'étaient pas significativement associés à l'intensité du LC (Falgàs et al., 2024). Cependant, une autre étude a rapporté que la TEP tau modulait l'association entre l'intensité du LC et le score à la *Mild Behavioral Impairment Checklist* (MBI-C ; une autre mesure des symptômes neuropsychiatriques), de sorte qu'il n'y avait pas d'association chez les individus négatifs pour tau, tandis que chez les individus positifs pour tau, une intensité du LC plus élevée était associée à davantage de symptômes neuropsychiatriques et notamment à une plus grande impulsivité. Il convient cependant de noter que la population de cette deuxième étude présentait peu de symptômes neuropsychiatriques (Cassidy et al., 2022).

3.6. Liens entre imagerie du locus coeruleus et biomarqueurs de maladie d'Alzheimer

L'implication du LC dans la MA se traduit également par des associations avec différents biomarqueurs de cette maladie. Ainsi, une étude incluant des participants et participantes jeunes et âgées, avec et sans trouble cognitif, a montré qu'une intensité du LC plus élevée était associée à un plus faible signal en **TEP tau** dans le cortex temporal, préfrontal médial et pariétal, ainsi que dans l'amygdale. L'intensité du LC était également largement négativement associée à la **TEP amyloïde**, mais cette association n'était plus significative après correction pour la TEP tau dans le cortex entorhinal (Jacobs, Becker, et al., 2021). Une autre étude incluant des personnes âgées sans trouble cognitif n'a pas répliqué l'association entre intensité du LC et TEP tau dans l'échantillon total. Cependant, l'amyloïde modulait cette association, de sorte que chez les participants et participantes ayant une charge amyloïde élevée, une intensité du LC plus élevée et diminuant moins au cours du temps était associée à un signal en TEP tau plus faible dans le cortex temporal latéral et temporal médial, mais plus élevé dans le cortex occipital (Wearn et al., 2025).

De plus, dans une population incluant des participantes et participants âgés avec ou sans MA (à différents stades), l'intensité du LC était négativement associée aux ratios **$A\beta_{42/40}$**, **$A\beta_{42}$/p-tau181** et **$A\beta_{42}$/tau total**, mesurés dans le LCR, indiquant qu'une intensité du LC plus élevée était associée à une plus faible charge amyloïde. Il n'y avait cependant pas d'association avec $A\beta_{42}$, p-tau181 et tau total (Betts, Cardenas-Blanco, et al., 2019).

En revanche, chez des adultes cognitivement sains et saines, $A\beta_{42/40}$, p-tau181, p-tau231, p-tau217 et NfL mesurés dans le plasma ne sont pas associés à l'intensité moyenne du LC, ni à son volume. Des associations négatives entre tous ces marqueurs sauf $A\beta_{42/40}$ et l'intensité de certaines parties du LC émergent cependant dans des analyses voxel à voxel. Elles semblent exister uniquement chez les participants et participantes âgées (Falgàs et al., 2024 ; Van Egroo et al., 2023).

Par ailleurs, chez des participantes et participants âgés avec ou sans MA (à différents stades), l'intensité et le volume du LC sont positivement associés au **métabolisme frontal** (Aghakhanyan et al., 2023). L'intensité n'est pas associée à l'épaisseur corticale globale (R. Liu et al., 2024), mais elle est positivement associée au **volume du cortex cunéal et du gyrus frontal médian**. De plus, chez les personnes ayant un trouble neurocognitif mineur lié à la MA, l'intensité du LC est positivement associée au **volume de l'amygdale** et à l'**épaisseur corticale temporale médiane et latérale** (Lagarde et al., 2024).

4. Autres maladies neurodégénératives

4.1. Autres tauopathies

4.1.1. Physiopathologie

La MA n'est pas la seule maladie neurodégénérative impliquant des agrégats de protéine tau. Il existe ainsi une grande diversité de **tauopathies**. L'accumulation de protéine tau peut être soit isolée, soit survenir en association avec d'autres processus pathologiques, comme dans la trisomie 21, les maladies à prion, les démences familiales britanniques et danoises, ainsi que la maladie de Niemann-Pick de type C, qui ne seront pas l'objet de cette partie (pour la trisomie 21, voir partie 5.1) (Creekmore et al., 2024a).

Parmi les tauopathies isolées, certaines formes de **dégénérescences lobaires fronto-temporales** sont causées par une **mutation autosomique dominante** du gène de la protéine tau (la maladie de Pick et la dégénérescence cortico-basale) ou du gène de la protéine contenant la valosine (une protéine impliquée dans de nombreuses fonctions cellulaires (Pontifex et al., 2024)). Dans ce dernier cas, on parle de tauopathie vacuolaire (Creekmore et al., 2024a). Les autres tauopathies sont considérées comme **sporadiques** (Creekmore et al., 2024a).

Plusieurs caractéristiques permettent de différencier les différentes tauopathies sur le plan neuropathologique. La première est l'isoforme, ou les isoformes, de protéine tau présentes dans les agrégats. Ainsi, dans certaines tauopathies, les agrégats contiennent les isoformes **3R et 4R** en proportion équivalente, comme nous l'avons vu pour la PART et la MA. Dans d'autres cas, seule l'isoforme 3R ou l'isoforme 4R est présente. Dans les formes génétiques, **la ou les isoformes sont prédites par la mutation**. Les différentes isoformes associées à chaque tauopathie sont décrites dans la figure 12. La deuxième caractéristique neuropathologique permettant de distinguer les tauopathies est le **type d'inclusions** formées par la protéine p-tau. Celles-ci incluent les neurodégénérescences neurofibrillaires et les filaments du neuropile que nous avons déjà évoqués, mais aussi d'autres formes, présentes dans les neurones ou les cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes). Enfin, chaque tauopathie est associée à une ou plusieurs **structures de neurofilaments**, avec certaines structures présentes dans plusieurs maladies. (Creekmore et al., 2024a ; Y. Shi, Zhang, et al., 2021).

	Nom de la tauopathie	Isoforme de tau	Cause
Dégénérescences lobaires fronto-temporales La manifestation clinique de ces maladies est appelée "démence fronto-temporale"	Tauopathie vacuolaire	3R + 4R	génétique
	Maladie de Pick	3R	Sporadique ou génétique (mutation du gène de la protéine tau)
	Dégénérescence cortico-basale	4R	
	Paralysie supranucléaire progressive	4R	Sporadique
	Tauopathie gliale globulaire		
Autres tauopathies	Maladie des grains argyrophiles		
	Astrogliopathie tau liée à l'âge		
	Tauopathie avec inclusions sphériques immunoréactives à la protéine tau 4R dans l'hippocampe		
	Maladie à anticorps IgLON5	3R + 4R	
	Syndrome de Guam		
	Parkinsonisme postencéphalitique		
	Panencéphalite sclérosante subaiguë		
	Nodding Syndrome		
	Dégénérescences neurofibrillaires diffuses avec calcifications (maladie de Kosaka-Shibayama)		
	Encéphalopathie traumatique chronique	3R + 4R ou 4R	
	Ataxie progressive avec tremblement du palais		

Figure 12 • **Les différentes tauopathies.** Sont indiqués les isoformes de protéine tau présentes et si la cause est génétique ou sporadique. Les informations proviennent de Devi (2023) ainsi que de Creekmore et al. (2024b).

4.1.2. Symptômes et diagnostic

Symptômes

Une même tauopathie peut avoir différentes manifestations cliniques, et la plupart des syndromes cliniques pouvant être observés dans une tauopathie peuvent également être causés par d'autres maladies neurodégénératives (Figure 13) (Creekmore et al., 2024b). Les manifestations cliniques des dégénérescences lobaires fronto-temporales sont appelées **démences fronto-temporales**. Elles regroupent le variant comportemental de la démence fronto-temporale, l'aphasie primaire progressive (qui possède un variant sémantique, un variant agrammatique et un variant logopénique), le syndrome cortico-basal et le syndrome de paralysie supranucléaire progressive.

Le **variant comportemental de la démence fronto-temporale** est principalement caractérisé par un changement de personnalité, une désinhibition et une apathie.

Encadré 2 : Le syndrome extrapyramidal

Selon le collège des enseignant·e·s de neurologie, les signes cliniques du syndrome extrapyramidal, également appelé syndrome parkinsonien, sont les suivants :

1. Un tremblement de repos

Il disparaît lors du maintien d'une attitude ou de mouvements volontaires, sauf lorsqu'il est très intense (il est alors de moindre intensité qu'au repos). Il est assez lent et peut toucher les membres supérieurs, les membres inférieurs, les lèvres ou le menton, mais pas l'ensemble de la tête. Il est accru par l'émotion ou la concentration intellectuelle. Ainsi, il n'apparaît parfois que lors du calcul mental. Il peut être unilatéral.

2. Une akinésie

C'est la réduction et surtout la lenteur d'initiation des gestes. Les mouvements sont rares, lents, parfois impossibles. L'akinésie se manifeste surtout pour les mouvements automatiques : mimique faciale et marche. Ainsi, la marche se fait à petits pas. Son initiation est difficile, « bégayante » (on parle d'abasie trépidante ou de *freezing*) et le ballant automatique des bras est absent. De plus, le visage est figé (on parle d'amimie). Le clignement des yeux est rare ou absent. L'akinésie est variable dans le temps, avec des kinésies paradoxales (festinations : la marche s'accélère soudainement et peut engendrer une chute) et des fluctuations circadiennes. Elle est accrue ou déclenchée par l'émotion, la fatigue, ou la présence d'un obstacle visuel.

3. Rigidité (ou hypertonie extrapyramidale)

C'est une résistance aux mouvements passifs imposés aux membres par l'examinateur ou l'examinatrice. Elle est plastique (le membre ne revient pas automatiquement à sa position initiale) et cède par à-coups, on parle de « roue dentée ». Cette rigidité, que l'on peut notamment observer par une mobilisation passive du poignet, est majorée par un mouvement volontaire de l'autre bras. C'est le signe du poignet figé de Froment. Elle prédomine sur les muscles fléchisseurs, le tronc est donc fléchi en avant et les membres en demi-flexion. La rigidité peut être douloureuse et peut également entraîner des déformations des mains ou du tronc, comme plié en deux (on parle de camptocormie).

Ces trois symptômes constituent la triade parkinsonienne. Sa présence retentit sur d'autres domaines, notamment la parole et l'écriture. On aura ainsi une dysarthrie parkinsonienne, caractérisée par une élocution monotone avec un débit soit ralenti (bradyphémie), soit accéléré (tachyphémie). L'écriture manuscrite se caractérise par une tendance à l'amenuisement de la taille des lettres en fin de ligne (micrographie).

4. Une hypersalivation et une hypercrinie sébacée (donnant un aspect luisant de la peau du visage) sont également possibles, mais sont peu spécifiques de ce syndrome.

5. Signes négatifs : le syndrome extrapyramidal ne comporte pas de signes pyramidaux : les réflexes ostéo-tendineux ne sont pas vifs, pas de signe de Babinski, d'amyotrophie ou de trouble sensitifs.

Un déficit des fonctions exécutives est également souvent présent, mais les capacités visuospatiales sont relativement préservées. Des symptômes moteurs sont également possibles, parmi lesquels le syndrome extrapyramidal est le plus courant (voir Encadré 2, ou le site du collège des enseignant·e·s de neurologie (2022a)). D'autres troubles moteurs sont liés à une dysfonction des motoneurones. Ils peuvent inclure une réponse réflexe exagérée ou anormale, des contractions musculaires involontaires (spasticité et fasciculations), une faiblesse et une atrophie musculaire, une dysarthrie, une dysphagie et un affect pseudo-bulbaire (pleurs et rires incontrôlés et ne reflétant pas l'état émotionnel) (Bang et al., 2015).

L'**aphasie primaire progressive** se caractérise quant à elle par un déclin insidieux des capacités langagières. Son **variant sémantique**, plus souvent associé à la pathologie TDP-43 que tau, se caractérise par un manque du mot et une difficulté de compréhension des mots isolés. La parole est cependant fluide. A la lecture, il arrive pourtant que des mots à la prononciation irrégulière (« femme », « chorale », « T-shirt », …) soient prononcés phonétiquement. Le **variant agrammatique** de l'aphasie primaire progressive se caractérise pour sa part par des difficultés liées à la production et à la compréhension des structures grammaticales, ainsi que par une paraphasie phonémique : des phonèmes pourront être ajoutés, manquants, inversés ou modifiés. Enfin, le variant **logopénique** est caractérisé par une parole lente, marquée par une difficulté à trouver ses mots. Ces périodes de langage non-fluent surviennent entre des périodes de langage fluent. La compréhension des mots isolés et de la syntaxe sont préservées (Harris & Jones, 2014).

Le **syndrome cortico-basal** se caractérise par un syndrome extrapyramidal asymétrique, une apraxie (difficulté à réaliser certains gestes incluant la manipulation d'objets), une atteinte des fonctions exécutives ainsi que des atteintes liées à une atrophie pariétale, telles qu'une héminégligence (Creekmore et al., 2024b).

On retrouve également un syndrome extrapyramidal dans le **syndrome de paralysie supranucléaire progressive**. Celui-ci comporte en plus une paralysie du regard affectant les mouvements volontaires et une instabilité posturale (Creekmore et al., 2024b).

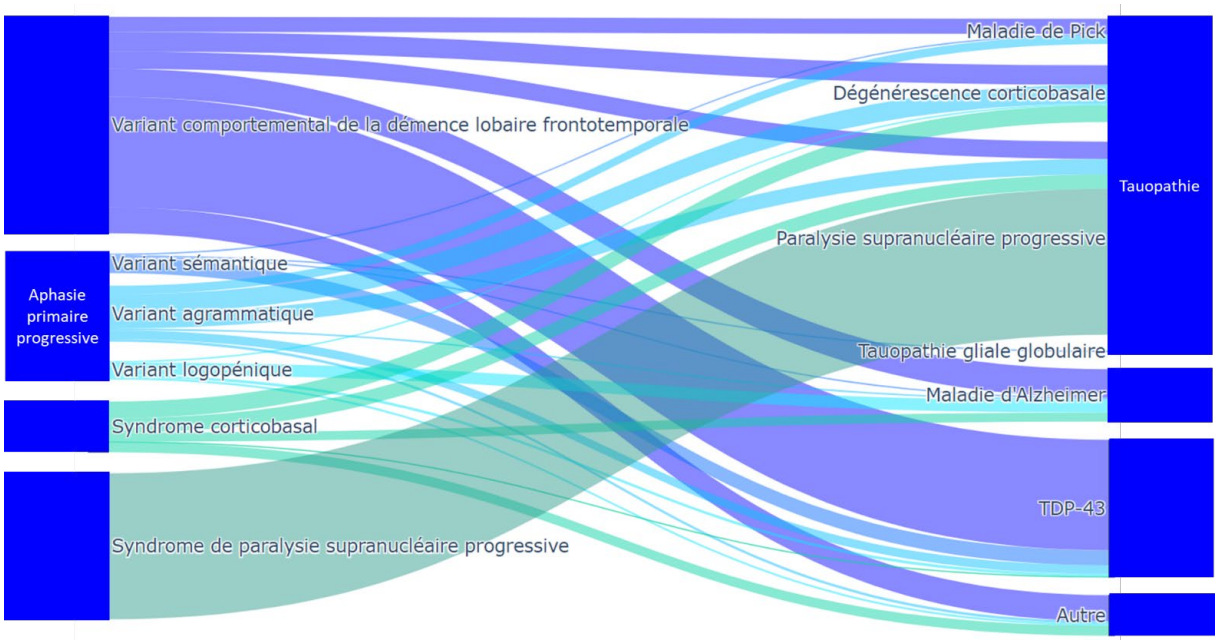


Figure 13 • Diagramme de Sankey représentant les associations entre les différents syndromes cliniques associés aux tauopathies et la neuropathologie associée. Les syndromes cliniques sont listés à gauche et la neuropathologie correspondante à droite. Basé sur les données de (Creekmore et al., 2024b ; Harris & Jones, 2014 ; Koga et al., 2022 ; D. C. Perry et al., 2017 ; Shir et al., 2024) (certaines de ces études présentaient un échantillon réduit, les proportions présentées ici ne constituent donc qu'une estimation de celles observées en population réelle)

Une tauopathie très fréquente est la **maladie des grains argyrophiles** : elle serait la deuxième cause de trouble neurocognitif majeur, après la MA. Sa présentation clinique est cependant peu spécifique. Elle débute le plus souvent par un trouble neurocognitif mineur, suivi par de l'irritabilité et de l'agitation. Une désinhibition, des hallucinations, des illusions, une dépression et une incontinence urinaire sont également possibles. Cependant, des personnes asymptomatiques peuvent également présenter des grains argyrophiles à l'autopsie (Das & Ishaque, 2018).

Les autres tauopathies incluent la **tauopathie vacuolaire**, l'**astrogliopathie tau liée à l'âge**, la **tauopathie avec inclusions sphériques immunoréactives à la protéine tau 4R dans l'hippocampe**, la **maladie à anticorps IgLON5**, le **syndrome de Guam**, le **parkinsonisme postencéphalitique**, le ***Nodding Syndrome***, les **dégénérescences neurofibrillaires diffuses avec calcifications**, l'**encéphalopathie traumatique chronique** et l'**ataxie progressive avec tremblements du palais**. Certains symptômes sont communs à plusieurs tauopathies. Il s'agit de perturbations du comportement similaires à celles observées dans le variant comportemental de la démence fronto-temporale, de troubles

du langage rappelant l'aphasie primaire progressive, de déficits cognitifs mimant la MA, de symptômes dépressifs, de troubles moteurs rappelant la paralysie supranucléaire progressive, de mouvements anormaux et de troubles de l'équilibre (Agrawal et al., 2024 ; Borrego-Écija et al., 2018 ; Garg et al., 2024 ; Graus et al., 2025 ; Kovacs et al., 2018 ; Miki et al., 2009 ; Steele, 2005 ; Strobel et al., 2024 ; Ukai & Kosaka, 2016 ; Wallingford & Junn, 2024 ; R. Watanabe et al., 2025 ; F. Zhang et al., 2020).

Diagnostic

Comme nous l'avons vu, une même présentation clinique peut être commune à différentes tauopathies, ainsi qu'à d'autres maladies neurodégénératives comme la MA, la maladie de Parkinson ou encore des maladies causées par l'agrégation de TDP-43. Le diagnostic de certitude ne peut donc souvent être fait que *post-mortem*. Dans les formes génétiques, il est cependant possible d'identifier la **mutation causale**. Dans les formes sporadiques, différents **biomarqueurs** ont également été développés pour aider au diagnostic. Le taux de **NfL** mesuré dans le LCR est particulièrement élevé dans toutes les dégénérescences lobaires fronto-temporales, avec des valeurs supérieures ou égales à celles observées dans la MA. Ce marqueur n'est cependant pas spécifique de ces maladies. Un faible taux d'**Aβ42** a également été rapportée dans le syndrome cortico-basal et la paralysie supranucléaire progressive (mais de façon moins marquée que dans la MA) (Ali & Josephs, 2019 ; Magdalinou et al., 2015). Ainsi, un **panel** a été développé, incluant le dosage de NfL, tau totale, p-tau, Aβ42, α-synucléine, YKL-40 (une glycoprotéine notamment sécrétée par les astrocytes réactifs et la microglie (Llorens et al., 2017)) , MCP-1 et des fragments solubles d'APP α et β. Il a montré sa capacité à distinguer le syndrome cortico-basal et la paralysie supranucléaire progressive de la maladie de Parkinson (mais pas à différencier les deux premières entre elles) (Magdalinou et al., 2015).

En **IRM anatomique**, on peut observer une atrophie cérébrale chez les personnes atteintes de différentes tauopathies, mais sa topographie est davantage associée aux symptômes cliniques qu'à la pathologie sous-jacente. Il en est de même pour les altérations observées en IRM de diffusion ainsi qu'en TEP-FDG.

La **TEP tau** peut s'avérer plus informative : alors que certains radiotraceurs se fixent préférentiellement à la pathologie tau observée dans la MA, d'autres ont une plus grande affinité pour la pathologie tau présente dans d'autres tauopathies, tels que le ^{11}C-PBB3 dans la paralysie supranucléaire progressive. Il convient cependant d'interpréter avec prudence les résultats obtenus avec ces radiotraceurs, car une fixation variable dans la matière grise

sous-corticale existe chez les sujets sains (Ali & Josephs, 2019). De plus, pour le moment, ces techniques ne sont pas disponibles en routine clinique.

Actuellement, en clinique, le diagnostic reste donc majoritairement basé sur la symptomatologie, l'élimination des diagnostics différentiels et la recherche de causes génétiques (Collège des enseignants de neurologie, 2022c).

4.1.3. Altérations du locus coeruleus

Dans une étude *post-mortem*, tous les cas ayant une **dégénérescence lobaire fronto-temporale** liée à tau présentaient de la pathologie tau dans le LC. Celle-ci était modérée à sévère et localisée principalement dans des neurones noradrénergiques et associée à une perte neuronale similaire à celle observée dans la MA (plus marquée que chez des sujets contrôles). Au contraire, seule la moitié de cas de dégénérescence lobaire fronto-temporale liée à TDP-43 présentait de la pathologie TDP-43 dans le LC. Elle était alors peu sévère et affectait davantage des neurones non noradrénergiques. Parmi les cas de dégénérescence lobaire fronto-temporale liée à tau, la prédominance de l'isoforme 3R ou 4R et de symptômes moteurs ou non moteurs n'était pas associée à la sévérité de la pathologie tau dans le LC (D. T. Ohm et al., 2020).

Dans un modèle incluant l'âge en covariable, la quantité de neuromélanine extracellulaire était plus élevée dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale liée à tau et dans la MA que dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale liée à TDP-43 et chez les contrôles. Cela suggère que la dégénérescence lobaire fronto-temporale liée à tau est associée à une mort des neurones noradrénergiques similaire à celle observée dans la MA, résultant en une libération de la neuromélanine contenue dans ces neurones dans l'espace extracellulaire (D. T. Ohm et al., 2020). Cette interprétation est soutenue par une autre étude montrant un nombre inférieur de neurones du LC dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale liée à tau que chez des contrôles, tandis que la diminution du nombre de neurones du LC des personnes atteintes de dégénérescence lobaire fronto-temporale liée à TDP-43 était moins marquée (Matti et al., 2022). Dans la tauopathie, la sévérité de la pathologie tau dans le LC était négativement associée à la quantité de neuroméaline intraneuronale, mais pas extracellulaire. Il n'est donc pas clair si ce résultat reflète une plus forte vulnérabilité des neurones fortement pigmentés face à la pathologie tau (D. T. Ohm et al., 2020).

Parmi les dégénérescences lobaires fronto-temporales liées à tau, le LC est atteint dans la **paralysie supranucléaire progressive**. Ainsi, le nombre de neurones pigmentés du

LC est diminué d'environ 50% par rapport aux contrôles. 44% des neurones restant contiennent de la pathologie tau, contre 0 à 9% chez les contrôles. Il est intéressant de noter qu'un nombre de neurones pigmentés du LC plus faible est associé à des symptômes de paralysie supranucléaire progressive plus sévères, mais pas à la cognition globale mesurée par le MMSE. La proportion de ces neurones contenant de la pathologie tau n'est cependant pas associée à la symptomatologie. En fait, chez les cas de paralysie supranucléaire progressive, plus il y a de neurones pigmentés, plus la proportion de ces neurones qui contiennent de la pathologie tau est grande, suggérant que la mort neuronale concerne davantage les neurones contenant de la pathologie tau (Kaalund et al., 2020).

De même, dans la **maladie de Pick**, un nombre de neurones du LC plus faible que celui des contrôles de même âge a été rapporté. Des agrégats de protéines tau caractéristiques de cette maladie, appelés corps de Pick, ont été observés dans les neurones du LC (Arima & Akashi, 1990 ; Forno et al., 1989 ; Takauchi et al., 1995). A notre connaissance, le LC n'a pas été étudié dans les autres formes de dégénérescences lobaires fronto-temporales liées à tau.

Dans la **tauopathie avec inclusions sphériques immunoréactives à la protéine tau 4R dans l'hippocampe**, aucune inclusion sphérique de protéine tau, caractéristique de la maladie, n'est présente dans le LC. La pathologie tau présente correspond plutôt à celle observée dans la PART et la MA, suggérant une comorbidité avec l'une de ces pathologies (Kovacs et al., 2018).

Dans le **syndrome de Guam**, la pathologie tau forme également des dégénérescences neurofibrillaires. Dans une étude de cas de cette maladie, il était ainsi difficile de savoir si les dégénérescences neurofibrillaires observées étaient liées à la PART, ou à ce syndrome. Une légère perte neuronale était également présente. Ce cas comportait également des corps de Lewy (composés d'α-synucléine) dans le LC, mais ceux-ci n'ont pas été retrouvés dans d'autres cas (où la présence de pathologie tau n'a pas été étudiée) (Konagaya et al., 2003 ; Yamazaki et al., 2000).

La même problématique se pose dans le parkinsonisme postencéphalitique, la panencéphalite sclérosante subaiguë et les dégénérescences neurofibrillaires diffuses avec calcifications, où des dégénérescences neurofibrillaires ont également été observées dans le LC (Ishii & Nakamura, 1981 ; Miyahara et al., 2022 ; Tsuchiya et al., 2002).

Dans le ***nodding syndrome***, le jeune âge des patientes et patients permet d'attribuer avec une plus grande confiance la présence de dégénérescence neurofibrillaire dans le LC à la maladie (Pollanen et al., 2018, 2023).

A notre connaissance, aucune étude s'intéressant au LC dans les autres tauopathie n'a été réalisée et aucune étude n'a réalisé d'imagerie du LC dans les maladies sus-citées.

4.2. α-synucléinopathies

Les α-synucléinopathies sont un groupe de maladies neurodégénératives liées à l'accumulation d'α-synucléine. Elles regroupent la **maladie de Parkinson**, la **maladie à corps de Lewy diffus** et l'**atrophie multisystématisée**. La majorité des cas de maladie de Parkinson est **sporadique**. Des **mutations génétiques causales** et des **facteurs de risque génétiques** existent cependant (Prasad et al., 2023 ; Radhakrishnan & Goyal, 2018).

4.2.1. Physiopathologie

α-synucléine

En condition physiologique, **l'α-synucléine** est abondante au niveau des synapses, où elle joue un rôle crucial dans le transport vésiculaire et la libération de neurotransmetteurs. Sous sa forme pathologique, elle perturbe de nombreuses fonctions cellulaires. Elle a également la capacité de convertir des molécules d'α-synucléine normales en molécules anormales, étendant ainsi la pathologie. Ainsi, il est possible de détecter la présence d'α-synucléine anormale dans un fluide par des **essais d'amplification**, consistant à mettre le fluide au contact d'une grande quantité d'α-synucléine normale, et à voir si celle-ci est convertie en protéine pathologique. Dans les α-synucléinopathies, l'α-synucléine anormale forme des agrégats appelés **corps de Lewy** et neurites de Lewy, qui constituent les principales caractéristiques neuropathologiques de ces maladies. En plus de l'α-synucléine, ces agrégats contiennent des lipides et des fragments de membrane cellulaire (Halliday & McCann, 2010 ; Xiao et al., 2025).

L'accumulation d'α-synucléine peut être favorisée par certaines mutations génétiques. C'est le cas des mutations de la ***Leucine-rich repeat kinase 2*** **(LRRK2)**, qui constituent un facteur de risque de maladie de Parkinson et de maladie à corps de Lewy diffus. Cette protéine d'échafaudage (i.e., permettant de stabiliser 2 protéines d'une voie de signalisation dans une position où elles sont en contact afin de permettre la transmission de

l'information) a de nombreux rôles incluant une activité GTPase et kinase. Ses mutations semblent avoir un effet délétère sur le trafic des vésicules et notamment leur fusion avec les endosomes. LRRK2 pourrait aussi être résistante à la dégradation par les lysosomes et ainsi altérer leur fonctionnement. Cette dégradation du fonctionnement endosomal et lysosomal pourrait réduire la dégradation de l'α-synucléine anormale, favorisant sa propagation et son agrégation. De plus, des mutations de la **glucocérébrosidase** promeuvent la formation d'oligomères d'α-synucléine via une perturbation du métabolisme lipidique et réduisent la dégradation de cette protéine anormale par les lysosomes (Prasad et al., 2023 ; Xiao et al., 2025).

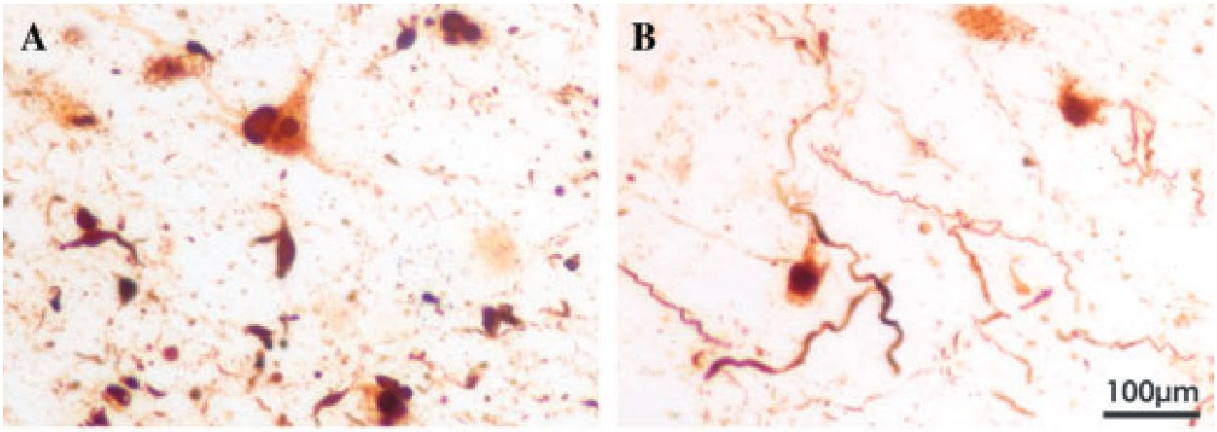


Figure 14 • Coupes histologiques d'inclusions d'α-synucléine. (A) Corps de Lewy. (B) Neurites de Lewy. Reproduit de Halliday et Mc Cann (2010)

Dysfonction mitochondriale

Parmi les fonctions cellulaires affectées par l'α-synucléine anormale se trouvent les **mitochondries**, qui n'assurent alors plus leur rôle de production d'énergie. Elles produisent alors au contraire des espèce réactives de l'oxygène, générant un stress oxydant.

Des mutations du gène **Parkin** favorisent cette dysfonction mitochondriale, et constituent ainsi une cause de maladie de Parkinson autosomique récessive. La protéine Parkin est impliquée dans la dégradation autophagique des mitochondries dysfonctionnelles et d'autres protéines impliquées dans la maladie de Parkinson, telles que le ***Parkin-interacting substrate*** **(PARIS)**. Celui-ci s'accumule dans la maladie de Parkinson et est responsable d'une dérégulation de la biogénèse mitochondriale (Xiao et al., 2025).

Progression pathologique

Dans la maladie de Parkinson, les premiers **agrégats neuronaux d'α-synucléine** apparaissent dans les régions olfactives, le noyau dorsal moteur du nerf vague et le LC. Ils se propagent ensuite à la substancia nigra pars compacta, au cortex trans-entorhinal et au sous-champ hippocampique CA2. L'α-synucléine atteint ensuite des régions associatives de haut ordre, tels que les cortex temporal, insulaire et cingulaire, puis continue de se propager jusqu'à être présente dans l'ensemble des régions corticales (Halliday & McCann, 2010). La séquence de propagation dans la maladie à corps de Lewy diffus semble plus variable (Lin & Truong, 2019). Dans ces deux maladies, la progression de l'α-synucléine dans les oligodendrocytes suit la propagation neuronale, tandis que l'α-synucléine astrocytaire en semble indépendante, affectant principalement l'amygdale (Otero-Jimenez et al., 2025). Dans l'atrophie multisystématisée, les agrégats d'α-synucléine affectent principalement les oligodendrocytes (et dans une moindre mesure les neurones) et ont une structure différente de celle retrouvée dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy diffus. La progression spatiale de la pathologie n'a pas été décrite pour le moment (Krismer et al., 2024).

Une étude s'est intéressée à la **dégénérescence synaptique** à un stade précoce de la maladie de Parkinson en TEP, à l'aide du marqueur ^{11}C-UCB-J mesurant la densité synaptique via un marquage d'une protéine de la membrane des vésicules synaptiques. Elle a montré que les personnes atteintes de Parkinson présentaient une moindre densité synaptique dans la substancia nigra, le tronc cérébral (mais pas dans le LC), le noyau caudé, le cortex orbitofrontal et le cortex olfactif (Holmes et al., 2024). En *post-mortem*, dans la maladie de Parkinson et la maladie à corps de Lewy diffus, la dégénérescence axonale d'une région cérébrale donnée est associée à l'accumulation d'α-synucléine au sein de cette région (Frigerio et al., 2024).

La région cérébrale ayant reçu le plus d'attention dans la maladie de maladie de Parkinson est la **substancia nigra pars compacta**. La perte neuronale dans cette région est ainsi très bien documentée. Les preuves attestant d'une perte neuronale dans le **LC** et **des neurones cholinergiques du noyau pédiculopontin** sont également assez fortes. Une neurodégénérescence marquée du **noyau dorsal moteur du nerf vague** a également été rapportée. Des résultats contradictoires ont été rapportés concernant le **noyau du raphé**. Une perte neuronale dans le **noyau basal de Meynert** a également été décrite, mais elle pourrait résulter d'une co-pathologie avec la MA. L'**aire tegmentale ventrale** semble quant à elle présenter une perte neuronale modeste. Peu d'études ont été réalisées sur les

atteintes **thalamiques**. Elles suggèrent cependant une atteinte du complexe centromédian parafasciculaire, tandis que les noyaux moteurs seraient préservés. Une perte neuronale dans l'**hypothalamus** et dans le **bulbe olfactif** a été rapportée de façon inconstante. L'ordre dans lequel ces différentes régions cérébrales seraient touchées n'est pas établi (Giguère et al., 2018). A notre connaissance, aucune étude n'a apporté de vue d'ensemble des régions cérébrales affectées par une perte neuronale dans la maladie à corps de Lewy diffus. La neurodégénérescence du **LC** est cependant bien documentée (Bain et al., 2026). Dans l'atrophie multisystématisée, le cortex frontal est l'une des premières régions atteintes (Otero-Jimenez et al., 2025). L'atrophie touche également le **putamen**, le **pont**, le **pédoncule cérébral moyen**, les **hémisphères cérébelleux** et la **substancia nigra**

Vulnérabilités neuronales

La substancia nigra pars compacta et le LC font ainsi partie des régions les plus vulnérables à la maladie de Parkinson. Tout comme le LC, la substancia nigra pars compacta possède une activité rythmique spontanée, produit de la dopamine et a une arborisation axonale importante, l'exposant à un **stress oxydant** et à un **risque d'excitotoxicité** (voir partie 1.4.). Les quinones produites par métabolisation de la dopamine oxydée ont de plus la capacité d'accentuer la dysfonction mitochondriale et l'agrégation d'α-synucléine. On peut supposer que les quinones produites par métabolisation de la NA oxydée ont un effet similaire. Dans la substancia nigra pars compacta, le taux de fer élevé pourrait lui aussi contribuer au stress oxydant et à la dysfonction mitochondriale (Giguère et al., 2018).

4.2.2. Symptômes et diagnostic

Maladie de Parkinson

Sur le plan clinique, maladie de Parkinson se traduit principalement par un **syndrome extrapyramidal** (détaillé dans l'encadré 2), qui est la conséquence directe de la perte des projections de la substancia nigra pars compact sur le striatum (Radhakrishnan & Goyal, 2018). Il est **asymétrique** tout au long de la maladie et son intensité peut fluctuer. Le tremblement de repos, l'un des symptômes composant ce syndrome, n'est pas toujours présent.

Des **symptômes non moteurs** sont également fréquents, notamment dans les stades avancés où la neurodégénérescence est plus diffuse, et peuvent eux aussi être fluctuants. Ils incluent des **troubles cognitifs**, atteignant principalement les fonctions exécutives

et pouvant aller jusqu'au trouble neurocognitif majeurs, ainsi que des **symptômes neuropsychiatriques**, tels que des hallucinations, un délire, une apathie, une dépression ou de l'anxiété. Des douleurs sont également possibles, ainsi qu'une atteinte des fonctions autonomes (constipation, envie impérieuse d'uriner et hypotension orthostatique). Enfin, on peut observer des troubles du sommeil et de la vigilance. Ainsi, les premiers symptômes sont parfois des **troubles du comportement en sommeil paradoxal** (des mouvements parfois violents sont présents lors de ce stade de sommeil normalement caractérisé par une atonie musculaire) ou un déficit de l'odorat (lié à l'atteinte du noyau du nerf olfactif). Une constipation peut également précéder les symptômes moteurs de plusieurs années.

En clinique, le diagnostic se fait uniquement sur la base de ces symptômes lorsqu'ils sont typiques. Des symptômes atypiques sont cependant également possibles et plusieurs études cherchent ainsi à définir différents sous-types cliniques de maladie de Parkinson (Outeiro et al., 2023). En cas de doute entre une maladie de Parkinson et un tremblement parkinsonien lié aux neuroleptiques, il est possible de faire une scintigraphie au DATSCAN, permettant de visualiser le transporteur de la dopamine, ou une TEP à la ^{18}F-DOPA (permettant de visualiser la distribution de la L-DOPA, précurseur de la dopamine) peut être réalisée afin d'objectiver l'atteinte des neurones dopaminergiques. Chez les patients et patientes de moins 40 ans, une IRM cérébrale et un bilan cuprique (i.e., du cuivre) seront réalisés afin d'éliminer une maladie de Wilson (due à une accumulation intracellulaire de cuivre). Dans tous les cas, le diagnostic est confirmé par la réponse clinique au traitement (Collège des enseignants de neurologie, 2022d, 2022e).

Maladie à corps de Lewy diffus

La **maladie à corps de Lewy** diffus se présente sous la forme d'un **trouble neurocognitif**, avec une manifestation clinique hétérogène. Ainsi, 57% des patients et patientes se plaignent de troubles de mémoire, 44% d'hallucination visuelle, 34% de dépression, 33% de difficultés dans la résolution de problèmes, 28% de troubles de l'équilibre et 24% de dépression. Des **troubles du comportement en sommeil paradoxal** sont souvent le premier symptôme. Apparaissent ensuite les **symptômes cognitifs**, puis un **syndrome extrapyramidal**. En pratique, le diagnostic est donc posé devant un syndrome extrapyramidal précédé d'une altération cognitive. La présence d'hallucinations visuelles ou auditives et de troubles neuropsychiatriques tels qu'une dépression sévère ou un trouble psychotique est également évocatrice de cette maladie (Collège des enseignants de neurologie, 2022c ; Prasad et al., 2023).

Atrophie multisystématisée

L'**atrophie multisystématisée** peut s'accompagner de nombreux symptômes, variables d'un sujet à l'autre. On pourra ainsi observer différents **symptômes moteurs**, incluant un syndrome extrapyramidal, un trouble de l'équilibre d'origine cérébelleuse, des contractions musculaires involontaires (dystonie et myoclonie), un trouble de l'articulation et un trouble de la déglutition. Parmi les **symptômes autonomes**, peuvent survenir une hypotension orthostatique, une hypertension en position allongée, une hypotension post-prandiale, une envie impérieuse d'uriner avec incontinence, ou au contraire une rétention urinaire, une nocturie (faire pipi au lit), une constipation, une dysfonction sexuelle, une anhidrose (déficit de transpiration) ou une salivation excessive. Pendant le sommeil, on pourra voir un **trouble du comportement en sommeil paradoxal** et des **apnées du sommeil** avec stridor. Des **symptômes neuropsychiatriques** pourront être présents et inclure un affect pseudo-bulbaire, une dépression et une anxiété. Enfin, un **déficit cognitif** peut exister mais ne fait pas partie des critères diagnostiques de la maladie (Krismer et al., 2024).

Outre la symptomatologie clinique, la démarche diagnostique peut s'appuyer sur l'**IRM**. Les régions atrophiées sont différentes de celles atteintes dans les autres α-synucléinopathies, comme nous l'avons détaillé dans la partie précédente. L'un des signes d'atrophie multisystématisée est un bord latéral du putamen aplati, avec un changement d'intensité en T1 et en T2 (Krismer et al., 2024).

4.2.3. Imagerie du locus coeruleus

Les personnes atteintes de maladie de Parkinson et d'atrophie multisystématisée ont une **réduction de l'intensité du LC** par rapport à des contrôles de même âge, affectant particulièrement la partie **médiane** du LC (Pasquini et al., 2025 ; Simões et al., 2020). Dans la maladie à corps de Lewy diffus une réduction de l'intensité du LC est également observée, mais affecte principalement sa partie **caudale** (Bain et al., 2023). Ces résultats distinguent ces maladies de la MA, dans laquelle la diminution de l'intensité du LC est préférentiellement rostrale (Bain et al., 2023).

4.2.4. Liens entre imagerie du locus coeruleus et symptômes d'α-synucléinopathies

Cognition

Dans la maladie de Parkinson, l'intensité du LC n'est pas associée à cognition globale mesurée par le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), ni le MMSE. Une association entre une plus grande **intensité rostrale du LC** et un meilleur **score au MoCA** existe cependant dans l'**atrophie multisystématisée** (García-Lorenzo et al., 2013 ; Y. Li et al., 2019b ; Pasquini et al., 2025).

Dans la **maladie de Parkinson**, au sein d'un groupe incluant des sujets sans trouble cognitif ou avec un trouble neurocognitif mineur, une association entre une intensité du LC et une meilleure **flexibilité mentale réactive** a été observée. Il n'y avait cependant pas d'association avec les autres domaines cognitifs étudiés (la vitesse de traitement de l'information, l'inhibition, la mémoire sémantique, la fluence verbale, la mémoire épisodique visuelle et les fonctions visuo-spatiales) (Y. Li et al., 2019b).

Dans la maladie à corps de Lewy diffus, une intensité du LC plus élevée est associée à une meilleure **mémoire épisodique à court terme**. Une association positive marginale avec les fonctions visuo-spatiales a également été rapportée.

Troubles du comportement en sommeil paradoxal

Chez les personnes atteintes de la **maladie de Parkinson**, la présence de **troubles du comportement en sommeil paradoxal** est associée à une **intensité du LC plus faible**. Les personnes atteintes de troubles du comportement en sommeil paradoxal sans syndrome extrapyramidal (potentielle maladie de Parkinson prodromale) ont également une intensité du LC réduite par rapport à des sujets sains de même âge (N. He et al., 2022). Il n'y a cependant pas d'association avec d'autres paramètres de la macrostructure du sommeil (García-Lorenzo et al., 2013).

Symptômes moteurs

Dans la maladie de Parkinson, les symptômes moteurs ne sont pas associés à l'intensité du LC (García-Lorenzo et al., 2013).

Hypotension orthostatique

Chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, une **intensité du LC** plus élevée est associée à une plus faible **hypotension orthostatique** (Madelung et al., 2022). De même, le **volume du LC** mesuré en IRM est plus faible chez les personnes atteintes de la-maladie de Parkinson ayant une hypotension orthostatique que chez celles n'en ayant pas. Chez ceux et celles qui ont une hypotension orthostatique, un plus grand volume du LC est associé à une plus grande sévérité. Dans l'atrophie multisystématisée, en revanche, le volume du LC n'est pas associé à la présence de ce symptôme (Beach et al., 2026).

Symptômes dépressifs

Chez des personnes atteintes de maladie de Parkinson, la sévérité des symptômes dépressifs n'est pas associée à l'intensité du LC (Madelung et al., 2022).

5. Autres maladies impliquant le locus coeruleus

5.1. Trisomie 21

5.1.1. Physiopathologie

La **trisomie 21** est une maladie génétique liée à la présence d'un **chromosome 21 surnuméraire**. Si seule une partie du chromosome 21 supplémentaire est présente, on parle de trisomie 21 partielle.

On pense que les manifestations cliniques de cette maladie découlent à la fois de la surexpression des gènes du chromosome 21 et d'une perturbation non-spécifique de l'expression de l'ensemble du génome.

En particulier, la duplication des gènes de l'**APP** et de la *dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A* (**DYRK1A**) a été impliquée dans le risque élevé de MA à début précoce observé chez les personnes atteintes de trisomie 21. Outre le fait de favoriser la production de **peptide $A\beta_{42}$** (voir partie 3.1), la duplication du gène de l'APP (par des mécanismes Aβ-indépendants) est associée à une fusion excessive des **endosomes** précoces, qui sont alors trop grands et dysfonctionnels. DYRK1A est une enzyme ayant la capacité de phosphoryler l'APP, et ainsi de faciliter la voie amyloïdogénique du clivage

de cette protéine, accroissant encore davantage la production de peptide $A\beta_{42}$. Elle peut également phosphoryler la **protéine tau**, favorisant ainsi son agrégation. Ce phénomène est amplifié par son action de phosphorylation de facteurs impliqués dans l'épissage alternatif de la protéine tau, favorisant la production de **tau 3R** par rapport à la production de tau 4R. On pense que le déséquilibre des isoformes de protéine tau qui en résulte favorise leur agrégation.

Au niveau cellulaire, on observe une **dysfonction mitochondriale** affectant plusieurs organes, dont le cœur. Elle consiste notamment en une altération du potentiel de membrane et de la structure des mitochondries, et résulte en une moindre production d'ATP par phosphorylation oxydative et un stress oxydant (Antonarakis et al., 2020).

5.1.2. Symptômes et diagnostic

Des **tests** permettant d'estimer le risque de trisomie 21 sont réalisés de manière **systématique pendant la grossesse** dans de nombreux pays dont la France. Ils consistent à doser certains marqueurs dans le sérum maternel et à mesurer la clarté nucale (une poche de liquide située derrière la nuque du fœtus) par échographie. Si le risque calculé à partir de ces mesures est élevé, le diagnostic sera confirmé par un prélèvement de liquide amniotique ou de villosités choriales (le futur placenta), sur lequel un **test génétique** sera réalisé. Lorsque le diagnostic prénatal n'est pas possible, il pourra être réalisé dès la naissance sur la base de caractéristiques physiques et comportementales, dont les principales sont illustrées dans la Figure 22. Il sera confirmé par la réalisation d'un caryotype. Parmi les grossesses où un diagnostic anténatal de trisomie 21 est posé entre la 9e et la 14e semaine, 30 à 40% déboucheront sur une fausse couche spontanée. Au total, on estime que seuls 20% des embryons porteurs d'une trisomie 21 arriveront à terme.

Lorsque le diagnostic est posé, différents examens complémentaires seront nécessaires dès la naissance afin de **détecter les atteintes d'organes qui nécessiteront une prise en charge immédiate**. Un **suivi** tout au long de la vie sera également nécessaire pour prévenir certaines complications. Nous allons détailler ces atteintes, organe par organe.

Premièrement, environ la moitié des nouveau-nés atteints de trisomie 21 ont une ou plusieurs **malformations cardiaques**. La plus courante est la présence d'un **canal atrioventriculaire**. Une communication interventriculaire ou interatriale est également possible. Une prise en charge chirurgicale pourra être proposée. Au cours de leur vie, les personnes atteintes de trisomie 21 sont également à haut risque de **valvulopathie** et d'**in-**

suffisance cardiaque. Il est important de les détecter et de les prendre en charge à temps afin d'éviter un arrêt cardiaque ou une maladie artérielle pulmonaire irréversible.

Deuxièmement, la taille des voies respiratoires et de la mâchoire des personnes atteintes de trisomie 21 est plus faible que celle des sujets sains de même âge, tandis que leur langue est plus grosse. De plus, leurs anneaux trachéaux sont complets (au lieu d'être en forme de C), favorisant l'obstruction de la trachée. Ainsi, ces personnes ont fréquemment des **atteintes respiratoires**, dont des **apnées du sommeil**.

Les personnes atteintes de trisomie 21 ont également un risque accru de **maladie thyroïdienne** tout au long de leur vie.

L'un des symptômes de trisomie 21 est un **déficit cognitif**. Souvent, l'apprentissage visuel sera préservé, tandis que l'expression par le langage, la mémoire de travail verbale et la mémoire épisodique seront altérées. Le profil cognitif sera cependant très variable d'un individu à l'autre. Les déficits cognitifs peuvent être liés à un **trouble du neurodéveloppement** tels qu'un trouble du spectre de l'autisme ou un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), ou à la **MA**. Les difficultés de communication pourront être majorées par un **déficit auditif**, commun dans la trisomie 21, qu'il sera donc important de prendre en charge. Les personnes atteintes de trisomie 21 sont également à risque de **maladies oculaires**, telles que la cataracte, qui devront également être prises en charge rapidement.

Les personnes atteintes de trisomie 21 ont également un risque accru d'**infections**, notamment respiratoires, mais également de **maladies auto-immunes** et en particulier de maladie céliaque. Le risque de **leucémie aiguë**, sous forme de « syndrome myéloprolifératif transitoire », est également augmenté de façon importante. La plupart du temps, il guérit de lui-même, mais dans 20 à 30% des cas, il débouche sur une **leucémie aiguë mégacaryoblastique**, potentiellement mortelle.

Enfin, la trisomie 21 est associée à un risque accru de **troubles de la santé mentale**, tels que la **dépression** et l'**anxiété**. Le rôle de l'exposition à des situations de stress, pouvant notamment être liés à des déménagements, à l'école, au parcours de soins et au deuil, ne doit pas être sous-estimé. Pour revue, voir (Antonarakis et al., 2020 ; Bull, 2020).



Figure 15 • Caractéristiques physiques et comportementale d'un nouveau-né ayant une trisomie 21. Bull et al. (2020).

5.1.3. Altérations du locus coeruleus

La trisomie 21 est associée à la présence d'une grande quantité de **pathologie amyloïde et tau dans le LC**, supérieure à celle observée dans la MA. On observe également une **perte neuronale**. Selon les études, cette perte neuronale apparaît plus ou moins marquée que dans la MA, lorsque celle-ci a un début tardif (après 65 ans). Elle se rapprocherait peut-être davantage de la MA lorsque celle-ci a un début précoce. (Flores-Aguilar et al., 2026 ; Fructuoso et al., 2025 ; Ponnusamy et al., 2019 ; Saternos et al., 2024).

On peut également observer dans les neurones noradrénergiques du LC une plus grande proportion de **lysosomes** de petite taille que chez des sujets contrôles plus âgés, tandis que la proportion d'**endosomes** larges est marginalement augmentée. Ces changements se distinguent de la MA où la taille des endosomes est largement augmentée, tout comme la proportion de lysosomes de grande taille (Fructuoso et al., 2025).

Enfin, la **microglie** semble plus nombreuse dans le LC des personnes atteintes de trisomie 21, avec une morphologie plus ramifiée que chez les sujets contrôles et similaire à celle observée dans la MA (Saternos et al., 2024). Ainsi, certains marqueurs suggèrent une activation de la microglie et des astrocytes dans le LC (Ponnusamy et al., 2019). A notre connaissance, aucune étude n'a réalisé d'imagerie du LC dans la trisomie 21.

Nous allons maintenant nous intéresser à d'autres affections impliquant le LC : les troubles du sommeil.

5.2. Troubles du sommeil

5.2.1. Syndrome d'apnées du sommeil

Définitions

Les **apnées du sommeil** sont des interruptions de la respiration pendant le sommeil durant au moins 10 secondes. Les hypopnées sont des réductions de plus de 30 %, du flux respiratoire associées à une désaturation en oxygène de plus de 3% (ou dans certaines études 4% (Kam et al., 2026)) ou à un microéveil, et durant plus de 10 secondes. Ces évènements sont quantifiés par l'**index d'apnées-hypopnées**, correspondant au nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil (Collège des enseignants de neurologie, s. d.-b).

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (ou syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil) est défini par un index d'apnées-hypopnées supérieur à 5, et est considéré sévère lorsque cet index est supérieur à 30 (Collège des enseignants de neurologie, 2022b).

Atteintes du LC

Les liens entre les atteintes du LC et le syndrome d'apnées du sommeil peuvent être bidirectionnels. En effet, si le LC ne joue plus son rôle d'augmentation de la ventilation en réponse à l'hypercapnie, cela pourrait favoriser la survenue d'apnées et d'hypopnées (Buchanan & Richerson, 2009). A l'inverse, des perturbations du sommeil réalisées chez l'animal ou l'exposition à une hypoxie intermittente, conçues pour mimer les apnées du sommeil, résultent en une dégénérescence des neurones du LC (Chu et al., 2025 ; Zhu et al., 2015).

Chez l'humain, une étude a montré que, uniquement chez les personnes atteintes de syndrome d'apnées du sommeil, une **intensité du LC** plus élevée était associée à un **temps plus faible où la saturation en oxygène était en dessous de 90%** au cours de la nuit. L'index d'apnées-hypopnées, le temps total de sommeil et l'efficacité de sommeil n'étaient pas associés à l'intensité du LC (Kam et al., 2026).

Une étude en **IRMf au repos** a également montré que des sujets contrôles avaient une **connectivité fonctionnelle** négative entre le **LC** et le **précuneus** ainsi que le **cortex cingulaire postérieur**, tandis que chez les personnes atteintes d'apnée du sommeil, la connectivité du LC avec ces régions était positive. Les personnes atteintes d'apnées du sommeil avaient également une connectivité plus élevée entre le LC et le **cortex occipital latéral droit**. Chez ces personnes, la connectivité du LC avec ces régions était positivement associée au nombre de micro-réveils (et notamment de micro-réveils respiratoires) par heure de sommeil, au nombre d'apnées par heure de sommeil et à l'**index d'apnées-hypopnées** (Byun et al., 2023).

Par conséquent, la connectivité du LC ainsi que son intensité semblent associées à la sévérité du syndrome d'apnées du sommeil, suggérant l'implication de ce noyau dans ce trouble.

5.2.2. Insomnie

Définition

L'**insomnie** est une difficulté à s'endormir ou à rester endormi, qui a des répercussions diurnes, telles qu'une fatigue, des troubles de l'attention, de la mémoire, de l'humeur ou du comportement, une irritabilité, une atteinte du fonctionnement au travail, en famille

ou en société, une somnolence diurne, ou encore un manque d'énergie. On considère que l'insomnie est pathologique lorsqu'elle est **chronique**, c'est-à-dire que ces symptômes surviennent au moins 3 fois par semaine, depuis au moins 3 mois (Collège des enseignants de neurologie, 2022b).

Atteintes du LC

A notre connaissance, les atteintes du LC dans l'insomnie chronique n'ont été étudiées qu'en IRMf. Ainsi, deux études de la connectivité du LC en **IRMf au repos** comparant des personnes atteintes d'insomnie chronique à des sujets contrôles ont été réalisées, avec des résultats discordants. La première a rapporté que les personnes atteintes d'insomnie chronique avaient une connectivité accrue entre le **LC** et le **précuneus droit**, le **gyrus cingulaire postérieur droit**, le **gyrus temporal médian gauche**, le **cortex calcarin gauche** et le **cortex orbitofrontal supérieur droit**. Parmi ces personnes, une connectivité du LC avec le gyrus temporal médian gauche et le cunéus droit plus élevée était associée à des **symptômes d'insomnie** plus sévères (C. Li et al., 2022). La seconde étude a rapporté que chez des personnes ayant une insomnie chronique, la connectivité du LC avec le **gyrus frontal inférieur gauche** et l'**ACC dorsal gauche** (deux aires frontales gauches) était diminuée, tandis que sa connectivité avec le **gyrus supramarginal gauche** et le **gyrus occipital médian gauche** (des aires sensorielles) était augmentée. Chez ces personnes, une plus faible connectivité du LC avec l'ACC dorsale gauche était associée à des **symptômes d'anxiété** plus élevés (Gong et al., 2021). Une autre étude a mesuré la connectivité du LC pendant le sommeil, et a montré que, spécifiquement **pendant le stade N2**, la connectivité du LC avec le **cortex cingulaire** était au contraire plus élevée chez les personnes souffrant d'insomnie chronique. Lorsque les deux groupes étaient considérés ensemble, une connectivité plus élevée entre ces deux régions pendant le N2 était associée à davantage de **symptômes dépressifs**, à une plus faible **qualité du sommeil subjective** et de façon marginale à davantage de **symptômes anxieux** (P. Lu et al., 2026).

Des altérations de la connectivité du LC semblent donc contribuer aux symptômes d'insomnie chronique. Cependant, les relations entre l'intégrité du LC et les symptômes psychiatriques ne se limitent pas aux personnes atteintes de ce trouble. C'est ce que nous verrons dans la prochaine partie.

5.3. Psychiatrie

Comme vu dans la partie 1.3, le LC est impliqué dans la réponse au stress. Cette réponse peut être adaptée, notamment face à un stress aigu nécessitant une réaction de type combat ou fuite. Face à un stress chronique ou trop intense (traumatique), la réponse du LC peut cependant être inadaptée.

Les modifications de la réponse du LC dans le **stress chronique** ont été étudiées chez des rats. Ainsi, chez les rats ayant subi un stress, le LC réagissait à de plus faibles doses de **CRF** (en augmentant son taux de décharge), tandis que les hautes doses de CRF induisaient une réponse du LC inférieure à celle attendue. (Berridge & Waterhouse, 2003 ; Curtis et al., 1995). De plus, des stress courts répétés induisent une croissance des neurites du LC, tandis que des stress longs induisent une dégénérescence de ces neurites. (Y. Liu et al., 2006). De même, l'application de CRH dans le LC (quelle que soit sa durée), augmente l'arborisation neuritique du LC (Bangasser et al., 2012 ; Cibelli et al., 2001 ; Swinny & Valentino, 2006). Ces changements impactent de manière complexe la réponse du LC à des stress ultérieurs. Ainsi, l'exposition répétée à un même agent stresseur induit la plupart du temps une atténuation de la réponse du LC. Pour certains types de stress répétés, et surtout lorsqu'un nouvel agent stresseur est introduit, on aura au contraire une réponse du LC supérieure à celle obtenue lorsque l'agent stresseur est présenté de manière isolée (Berridge & Waterhouse, 2003).

On peut également noter que chez le rat, la réponse au stress du LC est différente en fonction du **sexe**. Ainsi, le LC des femelles est plus sensible au CRF, car il possède un plus grand nombre de récepteurs. De plus, la réactivité du LC des rates au CRF est similaire à celle du LC des mâles ayant subi un stress chronique, que les femelles aient subi un stress ou non. Ces résultats suggèrent une vulnérabilité accrue des femelles face au stress (Curtis et al., 2006). Si cette différence entre les sexes existe également chez les humains, elle pourrait contribuer au risque accru de dépression et de trouble du stress post-traumatique (TSPT) observé chez les femmes (Bangasser et al., 2016), bien que des facteurs sociaux et environnementaux jouent également un rôle important (Altemus et al., 2014).

5.3.1. Dépression

L'un des premier indices de l'importance du LC dans la **dépression** a été la découverte que tous les **antidépresseurs** efficace ont une action directe ou indirecte sur la **NA** (Ressler & Nemeroff, 1999).

Chez le rat, une étude a montré qu'un **stress répété** réduisait les **projections axonales du LC vers le cortex frontal**. Cette réduction était plus importante chez les rats présentant un **comportement dépressif** en réponse au stress, que chez les rats dont le comportement était peu affecté. Il est intéressant de noter que les projections du LC sur le cortex préfrontal étaient en partie restaurées par un antidépresseur. L'efficacité des antidépresseurs pourrait ainsi en partie résider en un effet trophique sur le LC (Kitayama et al., 1997).

Chez l'humain, une étude réalisée *post-mortem* a montré que chez les victimes de suicide, le **nombre de neurones** du LC et leur densité au sein du LC sont réduites, tandis que le volume du LC est inchangé (Arango et al., 1996).

En IRM, une diminution de l'**intensité du LC** a été observée chez les personnes atteintes de dépression (Guinea-Izquierdo et al., 2021 ; Sasaki et al., 2010). Cette diminution d'intensité semblait concerner plus spécifiquement le LC rostral et médian (Shibata et al., 2008). Il convient cependant de noter que ces études incluaient à la fois des participants et participantes jeunes et âgées, et que cette différence d'intensité n'a pas été répliquée par une étude n'incluant que des sujets âgés (Calarco et al., 2022). De plus, la seule de ces études ayant investigué les liens entre l'intensité du LC et les symptômes psychiatriques (globaux et de dépression) n'a pas montré d'association (Shibata et al., 2008).

Sur le plan fonctionnel, une étude par **séquençage de l'ARN** suggère que chez les personnes ayant une dépression, la réponse du LC au **glutamate** est augmentée. En effet, il y a une augmentation des récepteurs neuronaux au glutamate et une diminution des récepteurs microgliaux (qui permettent l'internalisation du glutamate par la microglie) (Bernard et al., 2011). Cependant, une étude en **IRMf** qui a mesuré l'**activité du LC en réponse à des stimuli cibles** a montré que celle-ci était réduite lors d'un épisode dépressif. La connectivité du LC avec l'ACC, le gyrus fusiforme et le cervelet lors de ces stimuli était également plus faible (del Cerro et al., 2020). Pourtant, une autre étude a montré que l'**activation du LC lors de l'initiation d'une situation nécessitant un contrôle cognitif inhibiteur**, et le renforcement de sa **connectivité avec l'amygdale**, prédisaient un plus grand retentissement d'une situation stressante ultérieure sur des scores d'anxiété et de dépression, dans une population de jeunes sujets sains (Grueschow et al., 2021).

En **IRMf au repos,** une altération de la connectivité entre les différentes parties du LC a également été rapportée chez les personnes atteintes de dépression. De plus, la connectivité du LC rostral avec le **cortex visuel associatif** et le **précuneus droit** étaient modifiés dans des directions opposées entre le LC droit et le LC gauche (Maturana-Quijada et al.,

2025). Une différence de connectivité fonctionnelle de LC a également été rapportée entre les personnes atteintes de **MA ayant une dépression** et celles n'en ayant pas. Ainsi, celles ayant une dépression avaient une connectivité plus élevée entre le LC gauche et le **gyrus frontal supérieur droit** ainsi que le **gyrus précentral droit** (M. Dai et al., 2023).

La connectivité du LC a également été étudiée à l'aide de **gradients**. Ainsi, un gradient de connectivité a été défini sur l'axe rostro-caudal du LC. Chez certains sujets, la connectivité totale du LC était davantage similaire à celle classiquement observée pour sa partie rostrale (« rostral-like ») et d'autres à celle classiquement observée dans sa partie caudale (« caudal-like »). Ainsi, un gradient davantage « rostral-like » était associé à une meilleure **mémoire émotionnelle** et une meilleure **régulation émotionnelle face à des stimuli à valence négative**. Au contraire, les participantes et participants avec un **score de symptômes psychiatriques élevé** (combinant anxiété et dépression) avaient un gradient de connectivité davantage « dorsal-like » et asymétrique (Veréb et al., 2023).

Au total, une perturbation de l'activité et de la connectivité du LC semble contribuer de façon importante aux symptômes dépressifs. L'intensité du LC pourrait également être un marqueur pertinent dans la dépression.

5.3.2. Stress et anxiété

Le rôle du LC dans le stress et l'anxiété a été étudié chez les rongeurs. Ainsi, des auteurs ont exposé des rats à un stress par restriction tout en leur faisant sentir l'odeur d'un prédateur. L'association de ces deux agents stresseurs constitue un stress aigu particulièrement important pour les rats, pouvant constituer un évènement traumatique. Cela induit un **comportement d'anxiété**, durant au moins une semaine. Cela résulte également en une **augmentation de l'activité spontanée du LC**, et une **diminution de sa réponse aux stimulations glutamatergiques**. En particulier, cela augmente immédiatement l'activité des neurones du LC projetant sur le **cortex préfrontal médial** et (plus fortement) ceux projetant sur l'**amygdale**. L'effet de ces stimulations est cependant opposé : l'activation des neurones se projetant sur l'amygdale favorise les comportements anxieux, tandis que l'activation des neurones se projetant sur le cortex préfrontal médial inhibe ces comportements. Une semaine plus tard, l'activité spontanée des neurones projetant sur l'amygdale est toujours augmentée, mais l'activité des neurones projetant sur le cortex préfrontal médial est diminuée, et ceux-ci répondent moins aux stimulations électriques. Ainsi, les modifications de l'activité du LC à long terme ont un effet anxiogène, en stimulant davantage l'amygdale et moins le cortex préfrontal médial (Borodovitsyna et al., 2018). De

même, une étude chez la souris suggère qu'une activation accrue des projections du LC vers le **colliculus supérieur** est impliquée dans les comportements anxieux induits par un agent stresseur (L. Li et al., 2018).

Chez l'humain, une **intensité du LC** plus élevée a été rapportée chez les personnes ayant un **TSPT** que chez des contrôles n'ayant pas vécu de traumatisme, suggérant une activité du LC accrue dans le TSPT (McCall et al., 2024). Cette hypothèse est soutenue par une étude en **IRMf** ayant montré que les personnes ayant un TSPT ont une **activation plus élevée du LC gauche** en réponse à des sons forts imprévisibles que des sujets ayant vécu un traumatisme mais n'ayant pas développé de TSPT (Naegeli et al., 2018). Par ailleurs, une autre étude a montré que le ratio entre le **volume du LC** et le volume total du tronc cérébral était plus élevé chez des personnes ayant des **symptômes d'anxiété** plus sévères (à la fois lorsqu'une comparaison de groupe était effectuée et lorsque les symptômes étaient considérés de manière continue) (Morris, Tan, et al., 2020).

Ainsi, l'étude de l'intensité et du volume du LC a montré l'implication de ce noyau dans le TSPT et les troubles anxieux. Les études précliniques suggèrent qu'une hyperactivité des neurones du LC projetant sur l'amygdale et le colliculus supérieur pourrait contribuer aux symptômes de ces troubles. Cette hyperactivité pourrait être associée à des valeurs plus élevées de ces deux marqueurs d'imagerie.

6. Résumé

En résumé, le LC exerce de nombreuses fonctions physiologiques, principalement via la libération de la NA. Celles-ci incluent une optimisation du fonctionnement cognitif, une régulation du sommeil, la mise en place de la réponse au stress, ainsi qu'un rôle neuroprotecteur. Il est cependant particulièrement vulnérable face au vieillissement et est impliqué dans de nombreuses pathologies, notamment des maladies neurodégénératives telles que la MA, les tauopathies et les α-synucléinopathies, mais aussi dans la trisomie 21, l'insomnie, les apnées du sommeil et différentes pathologies psychiatriques. Les séquences IRM dédiées à l'étude du LC offrent une opportunité unique de mieux comprendre la complexité des rôles physiologiques du LC et de ses altérations dans le vieillissement et ces différentes maladies.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Problématique et objectif de la thèse

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les neurones du LC dégénèrent au cours du vieillissement, avec une variabilité interindividuelle liée à la sévérité de la pathologie tau. Distinguer les effets du vieillissement de ceux de la MA préclinique est ainsi difficile. Différents biomarqueurs des processus pathologiques de la MA peuvent cependant faciliter cette distinction. L'intégrité et l'activité du LC peuvent quant à elles être étudiées par IRM, avec des mesures structurelles (intensité et volume) et fonctionnelles. Ainsi, quelques études ont investigué les liens entre l'intensité du LC et l'intégrité cérébrale et n'ont pas rapporté d'associations entre ces mesures chez les participants et participantes âgées cognitivement saines, tandis que des associations positives existaient chez les personnes atteintes de MA. Ces résultats suggèrent que ces liens pourraient être sous-tendus par les processus pathologiques de la MA. En effet, l'intensité du LC est associée à des biomarqueurs de pathologie tau et amyloïde, mais la manière dont ces biomarqueurs influent sur les liens entre intensité du LC et intégrité cérébrale n'a jamais été investiguée. De plus, aucune analyse similaire n'a été effectuée avec le volume du LC, un marqueur pouvant offrir des informations complémentaires sur l'intégrité de ce noyau.

L'importance du LC dans la régulation du sommeil et du stress est bien connue. L'activité du LC favorise en effet un état de vigilance plus élevé, correspondant à l'éveil voire au stress. Pendant le sommeil lent, les fluctuations d'activité du LC sont également essentielles pour réguler la génération des fuseaux de sommeil corticaux. Les altérations du LC observées dans le vieillissement et la MA préclinique pourraient ainsi contribuer aux altérations du sommeil accompagnant ces conditions (notamment une diminution de la densité des fuseaux de sommeil) et favoriser la survenue de troubles psychiatriques. L'intensité du LC semble en effet associée à la qualité du sommeil subjective et au nombre de réveils nocturnes chez les personnes âgées sans trouble cognitif. Cependant, les liens entre l'intensité du LC et les fuseaux de sommeil n'ont jamais été étudiés dans cette population. De plus, bien que l'activité du LC pendant une tâche cognitive soit associée à l'activité cérébrale dans la bande sigma pendant le sommeil lent (correspondant aux fuseaux de sommeil), aucune étude similaire n'a été réalisée en mesurant l'activité du LC au repos, et l'impact de l'activité du LC sur des caractéristiques plus fines des fuseaux de sommeil n'a jamais été investigué chez l'humain.

Dans ce contexte, l'objectif général de cette thèse était d'étudier les altérations du LC en imagerie chez des sujets âgés cognitivement sains, et les conséquences de ces altérations sur l'intégrité et le fonctionnement neuronal, notamment pendant le sommeil, ainsi que sur les symptômes neuropsychiatriques.

Dans une première étude, nous avons cherché à déterminer si l'intensité et le volume du LC étaient associés au volume de matière grise et au métabolisme neuronal. Nous avons également étudié la modulation de ces associations par différents marqueurs de processus pathologiques impliqués dans la MA ou le vieillissement, plus précisément les plaques amyloïdes mesurées en TEP, ainsi que les concentrations plasmatiques de p-tau231, NfL et GFAP.

Dans une deuxième étude, nous avons étudié les liens entre l'intensité du LC et la macrostructure du sommeil ainsi que les fuseaux de sommeil. Nous nous sommes également intéressé·e·s à la manière dont ces associations étaient ou non modulées par le risque de MA, mesuré par la positivité de la TEP amyloïde et le fait de porter l'allèle APOE4.

Enfin, dans une troisième étude, nous avons testé si l'intensité et le volume du LC étaient associés aux symptômes d'anxiété, de stress, de dépression et de trouble du deuil prolongé. Puisqu'il a été suggéré que le LC pourrait jouer un rôle dans le risque plus élevé de troubles neuropsychiatriques chez les femmes, nous avons également étudié la modulation de ces associations par le sexe.

2. Contexte général de la thèse

2.1. Essai clinique Age-Well

L'**essai clinique contrôlé randomisé Age-Well** s'inscrit au sein d'un projet Européen nommé ***Silver Santé Study***, financé sous l'appellation **Medit-Ageing** lors de l'appel à projet Horizon 2020 et visant à identifier les facteurs déterminants du bien-être et de la santé mentale des personnes âgées. La coordinatrice de ce projet est la **Dr. Gaël Chételat** et le promoteur est l'**Inserm**. Ce projet rassemble onze partenaires, au sein de six pays européens : la France, le Royaume-Uni, la Belgique, l'Allemagne, l'Espagne et la Suisse. Cependant, l'essai Age-Well s'est entièrement déroulé à Caen, en France.

L'étude Age-Well est née du constat que le déclin cognitif, les maladies neurodégénératives, les troubles du sommeil et les symptômes psycho-affectifs constituent des facteurs déterminants de la détérioration de la qualité de vie chez les personnes âgées. Ainsi, des interventions non-pharmacologiques agissant sur ces facteurs pourraient favoriser un vieillissement en bonne santé. Dans ce contexte, l'étude Age-Well visait à évaluer l'effet d'un entraînement mental, c'est-à-dire l'apprentissage de l'anglais ou la méditation, sur l'intégrité et le fonctionnement cérébraux, ainsi que la santé mentale.

Elle inclut 137 participantes et participants sans trouble cognitif et âgés de plus de 65 ans, retraités depuis au moins un an et ayant effectué au moins 7 années d'études. Les critères d'exclusion comprenaient la présence de traitements médicamenteux (récents ou actuels) susceptibles d'altérer le fonctionnement cognitif ou d'interférer avec les mesures recueillies, ainsi que la présence de maladies chroniques ou d'affections aiguës instables, d'antécédents de pathologies cérébrovasculaires, ou de signes évocateurs de troubles neurologiques ou psychiatriques majeurs, dont une consommation excessive d'alcool ou de substances psychoactives. Ces participants ont bénéficié dès l'inclusion d'une série d'examens, incluant des examens de **neuroimagerie** (i.e., IRM anatomique et fonctionnelle du cerveau entier, TEP-FDG et TEP amyloïde), des **prélèvements sanguins**, des mesures de la qualité et de la structure du **sommeil** (i.e., questionnaires, polysomnographie et Somno-Art®), des questionnaires évaluant les **symptômes psycho-affectifs**, ainsi qu'une évaluation du **mode de vie**.

Les participants et participantes ont ensuite été réparties au sein de trois groupes : l'un recevant une intervention de **médiation** (n=45), un autre recevant une intervention de structure similaire mais portant sur l'apprentissage de l'**anglais** (n=46) et un groupe **contrôle** ne recevant pas d'intervention (n=46). Les interventions avaient une durée de **18 mois**, à l'issue desquels les mêmes examens ont été répétés.

Enfin, une visite de suivi à long terme a été réalisée entre 2,45 et 3 ans après la fin de l'intervention. Les examens réalisés lors de cette visite étaient pour la majorité similaires à ceux des visites précédentes. Cependant, ils n'incluaient ni la TEP amyloïde, ni la polysomnographie. A l'inverse, une acquisition d'IRM-MT, permettant de visualiser le LC, et une version française de l'*Inventory of Complicated Grief* (ICG), permettant d'évaluer les symptômes de trouble du deuil prolongé, ont été effectués uniquement lors de cette visite de suivi à long terme.

Les données utilisées lors de cette thèse sont ainsi issues de la visite de fin d'intervention (V3), réalisée entre septembre 2018 et février 2020, et de la visite de suivi à long terme (V4), réalisée entre avril 2021 et novembre 2022. L'organisation de l'étude Age-Well est illustrée dans la figure 16.

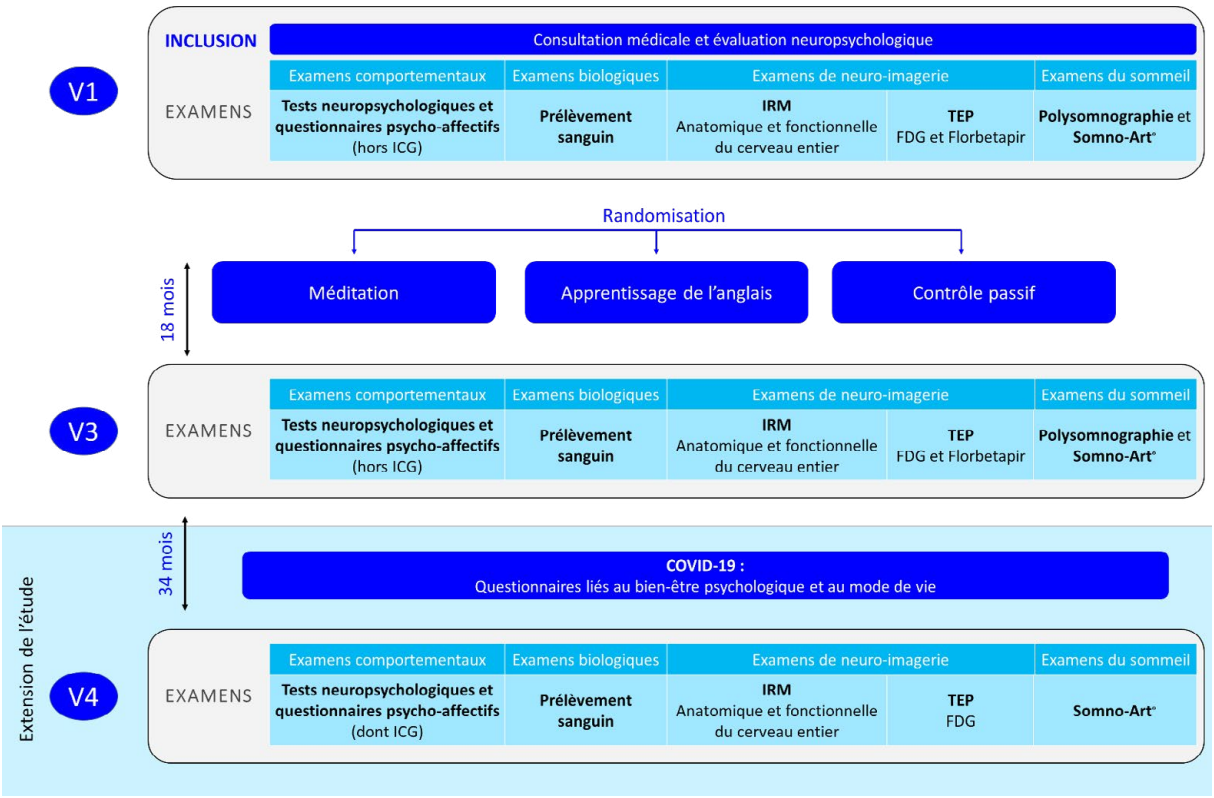


Figure 16 • **Étude Age-Well**

2.2. Imagerie du locus coeruleus

L'imagerie du LC a été réalisée à l'aide d'une séquence IRM T1-TSE incluant une impulsion *off-resonance* (voir partie 1.5 du cadre théorique). Les paramètres de la séquence étaient les suivants : Temps de répétition (TR) = 660 ms ; Temps d'Echo (TE) = 12 ms ; Durée de l'impulsion *off-resonance* = 16 ms ; *offset* de l'impulsion *off-resonance* = 1200 Hz ; épaisseur de coupe = 3 mm ; Taille du champ de vue = 216 × 216 mm^2 ; Matrice = 512 × 512 ; Résolution dans le plan de coupe = 0.42 × 0.42 mm^2 ; nombre d'acquisitions : 2 ; temps d'acquisition = 4 min 17.

La segmentation des LC a été réalisée à l'aide de l'algorithme ASHS. Cet algorithme, initialement développé pour la segmentation des sous-champs hippocampiques, est publié en accès libre : https://www.nitrc.org/projects/ashs. Il fait appel à d'autres logiciels, commandes et algorithmes également publiés en accès libre : FMRIB Software Library

(FSL ; Smith et al., 2004), Advanced Normalization Tools (ANTS ; Avants et al., 2008), Convert3D (c3d ; https://github.com/pyushkevich/c3d), un algorithme de fusion conjointe des segmentations (H. Wang et al., 2013) et un algorithme d'apprentissage collectif (H. Wang et al., 2011). Les créateurs de cet algorithme ont prévu qu'il puisse être utilisé pour segmenter d'autres régions cérébrales que les sous-champs hippocampiques, et ont ainsi détaillé la procédure à suivre pour générer un nouvel atlas, c'est-à-dire entraîner l'algorithme sur de nouvelles segmentations : https://sites.google.com/view/ashs-dox/local-ashs/building-an-atlas-for-t1-mri?authuser=0.

Ainsi, pour élaborer l'atlas ASHS-LC, 30 sujets ont été sélectionnés de manière aléatoire au sein de la population de l'étude Age-Well. A l'aide d'ITK-SNAP (http://www.itksnap.org/) (Yushkevich et al., 2006), les LC de ces sujets ont été segmentés manuellement sur chaque image MT (dans l'espace natif). Conformément aux études antérieures, le LC avait pour limite supérieure la coupe au niveau du colliculus inférieur, immédiatement sous la limite inférieure de la fosse interpédonculairer. La segmentation du LC a été effectuée coupe par coupe en descendant, s'étendant généralement jusqu'aux coupes les plus basses du 4e ventricule, situées au niveau du pédoncule cérébelleux supérieur (Betts et al., 2017 ; Priovoulos et al., 2018). La segmentation du LC droit et gauche a été effectuée simultanément. Toutes les segmentations manuelles ont été réalisées par le même évaluateur (TB).

L'IRM T1 standard, l'IRM-MT et les segmentations manuelles bilatérales (dans l'espace de l'IRM MT) ont été données en entrée au pipeline d'apprentissage ASHS afin de générer l'atlas ASHS-LC. Le fonctionnement de l'algorithme ASHS a été décrit en détail dans les articles de Yushkevich et al. (2015) et de Xie et al. (2019). Nous avons décrit son application à la segmentation du LC dans une pré-publication, pour laquelle j'ai effectué une partie des analyses et contribué à la rédaction, et dont je suis donc deuxième autrice (de Flores et al., 2025). Les étapes sont les suivantes :

- Un espace commun cerveau entier est construit à partir des IRM T1 standard de l'ensemble des sujets.
- Les images IRM-MT et les segmentations manuelles sont transformées vers l'espace commun.
- La moyenne des segmentations manuelles dans l'espace commun est calculée, afin de définir une région d'intérêt (ROI) commune.

- Chaque IRM-MT est recadrée autour de la ROI.

- Les images IRM-MT recadrées et dans l'espace commun sont alignées deux à deux jusqu'à ce que l'ensemble des images soit aligné.

- Pour chaque sujet, l'ensemble des segmentations des autres sujets de l'Atlas est transformée depuis l'espace commun vers son espace natif, puis fusionné : elles sont déformées pour se rapprocher de la segmentation manuelle, puis une nouvelle segmentation est créée en allouant un « vote » à chaque atlas, pondéré différemment pour chaque voxel.

- Des classificateurs AdaBoost sont entraînés pour apprendre l'erreur systématique résiduelle.

Une fois l'entraînement terminé, l'algorithme de segmentation utilisant l'atlas ASHS-LC a été appliqué aux 71 sujets restants. Les étapes de segmentation sont les suivantes :

- Les IRM-MT sont transformées vers l'espace commun généré lors de l'apprentissage.

- Les segmentations de l'Atlas sont alignées sur la ROI commune générée lors de l'apprentissage à l'aide de l'algorithme « Greedy » (Venet et al., 2021).

- Les segmentations manuelles sont fusionnées (comme lors de l'entraînement).

- Le processus est répété selon une méthode de bootstrapping, permettant de réduire le nombre d'échecs d'alignement entre les segmentations de l'Atlas et la ROI commune et d'améliorer la précision globale de la segmentation.

Les segmentations obtenues ont toutes été vérifiées visuellement et 6 d'entre elles ont été modifiées manuellement. Le temps de segmentation sur un seul cœur est d'environ 20 minutes par sujet. L'algorithme ASHS est disponible en accès libre au lien suivant : https://www.nitrc.org/doi/landing_page.php?table=frs_file&id=23086&doi=10.25790/bml0cm.198.

3. Première étude : *Altered locus coeruleus links to atrophy and hypometabolism in individuals with high Alzheimer's disease biomarkers*

Comme nous l'avons décrit dans le cadre théorique, le LC est la première région touchée par la pathologie tau dans la PART et la MA et sa progression est associée à une mort neuronale dans le LC, se traduisant par une intensité ou un volume réduit. Nous avons également décrit le rôle neuroprotecteur du LC, qui pourrait être dégradé par la neurodégénérescence du LC. Ces deux phénomènes suggèrent des liens entre l'intégrité du LC et celle des régions corticales, en particulier chez les personnes présentant de la pathologie liée à la MA.

Nous avons ainsi détaillé les associations entre l'intensité ou le signal voxel à voxel au sein du LC et l'épaisseur ou le volume cortical, chez les personnes âgées sans trouble cognitif ou atteintes de MA. Cependant, les études précédentes n'ont pas investigué les associations entre une mesure globale du volume LC et l'épaisseur ou le volume cortical. De plus, les associations de ces mesures avec le métabolisme cérébral n'ont jamais été décrites chez les personnes âgées sans trouble cognitif. De même, à notre connaissance, seule une étude s'est intéressée à la manière dont les associations entre l'intégrité du LC et l'intégrité cérébrale étaient modifiées par la pathologie liée à la MA. Cette étude de Engels-Domínguez et al. (2024), menée dans une population de personnes âgées dont 90% ne présentaient pas de trouble cognitif, a rapporté des interactions positives de la TEP amyloïde et tau avec l'intensité du LC pour prédire l'épaisseur corticale. Cependant, l'interaction avec la TEP amyloïde n'était pas significative lorsque seules les participantes et participants sans trouble cognitif étaient inclus. Le volume du LC n'était pas étudié. Il convient également de noter que les différentes études investiguant les associations entre l'intégrité du LC et l'intégrité cérébrale ont utilisé des méthodes hétérogènes pour mesurer l'intégrité du LC. La présente étude visait donc à répliquer les associations précédemment rapportées entre l'intensité du LC et le volume de matière grise, et à étendre ces analyses au volume du LC et au métabolisme cérébral. Nous avons également étudié la modulation de ces associations par le TEP amyloïde, ainsi que par des mesures plasmatiques de p-tau231, GFAP et NfL.

La population étudiée était issue de l'essai clinique Age-Well et incluait 71 personnes âgées de plus de 65 ans, sans trouble cognitif au moment de l'inclusion. La segmentation du LC a été réalisée avec l'algorithme ASHS-LC. Les sujets dont l'IRM-LC a été

utilisée pour construire l'atlas ASHS-LC n'ont donc pas été inclus dans la population d'étude. Pour chaque sujet, nous disposions de l'intensité et du volume du LC, d'une IRM structurale classique pondérée en T1, d'une image TEP-FDG (manquante pour 3 sujets), d'une mesure du signal en TEP amyloïde, ainsi que de mesures plasmatiques de p-tau231, GFAP et NfL. Les analyses statistiques voxel à voxel ont été réalisées à l'aide de modèles de régression linéaire avec permutations.

Nos résultats ont révélé une association positive entre l'intensité du LC et le volume de matière grise tel que mesuré voxel à voxel sur l'IRM-T1 classique. Il n'y avait pas d'autre association entre l'intensité ou le volume du LC et le volume de matière grise ou le métabolisme cérébral mesuré voxel à voxel en TEP-FDG. Cependant, les marqueurs de MA, c'est-à-dire la TEP-amyloïde, ainsi que les mesures plasmatiques de p-tau231, GFAP et NfL, modulaient ces associations, en particulier celles impliquant le métabolisme cérébral. Ainsi, les sujets ayant des marqueurs de MA plus élevés montraient des associations plus positives entre l'intensité ou le volume du LC et le métabolisme cérébral, principalement dans les régions frontales et temporales.

Ces résultats suggèrent des liens plus forts entre l'intégrité du LC et l'intégrité cérébrale chez les sujets ayant des biomarqueurs plus élevés de MA. Ils sont cohérents avec une propagation de la pathologie tau depuis le LC et avec le rôle neuroprotecteur de ce noyau.

Après avoir été présenté à de nombreux congrès (*Alzheimer's Disease/Parkinson's Disease* (AD/PD), Rencontres Francophones sur la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés (RFMASA), rencontres de la fondation Alzheimer, congrès de l'association nationale des double-cursus en santé, journées des sciences de l'école de l'Inserm Liliane-Bettencourt, journées normandes pour la recherche biomédicale et *AAIC neuroscience next*), ce travail a été publié dans *Alzheimer's & Dementia*.

Received: 28 August 2025 | Revised: 21 January 2026 | Accepted: 22 January 2026

DOI: 10.1002/alz.71212

Alzheimer's & Dementia®
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

RESEARCH ARTICLE

Altered locus coeruleus links to atrophy and hypometabolism in individuals with high Alzheimer's disease biomarkers

Emilie Foyard[1] | **Tao Blanchard**[1] | **Brigitte Landeau**[1] | **Léa Chauveau**[1] | **Mikaël Naveau**[2] | **Géraldine Poisnel**[1] | **Eric Bui**[1] | **Gaël Chetelat**[1] | **Robin de Flores**[1] | **for the Medit-Ageing Research Group**

[1]Normandie University, UNICAEN, INSERM, UA20, NEUROPRESAGE, Cyceron, Caen, France

[2]UAR3408 - US50 Cyceron, Caen Normandie University, CNRS, INSERM, CEA, GIP Cyceron, Caen, France

Correspondence
Robin de Flores, Normandie University, UNICAEN, INSERM, UA20, NEUROPRESAGE, Cyceron, 14000 Caen, France.
Email: deflores@cyceron.fr

Funding information
France Life Imaging network, Grant/Award Number: ANR-11-INBS-0006; European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program, Grant/Award Number: 667696; Région Normandie (Label d'Excellence); Fondation d'Entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur; Fondation recherche Alzheimer,; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale; Région Normandie

Abstract

INTRODUCTION: The locus coeruleus (LC), the first region to contain tau pathology in Alzheimer's disease (AD), releases norepinephrine, which has a neuroprotective role. We examined whether LC integrity relates to whole-brain integrity and how AD biomarkers may moderate this relationship.

METHODS: LC intensity and volume were estimated using automatic segmentation on neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging acquired in $n = 71$ cognitively unimpaired elderly from the Age-Well randomized controlled trial. We investigated the associations between LC integrity and whole-brain gray matter volume (GMV) and glucose metabolism, as well as the interactions with amyloid positron emission tomography and plasma phosphorylated tau231, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein.

RESULTS: While only LC intensity was directly associated with GMV, both LC measures (intensity and volume) interacted positively with AD biomarkers to predict GMV and glucose metabolism.

DISCUSSION: Our results support concomitant LC and gray matter alterations in the context of aging and elevated AD biomarker levels.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European Project. Trial registration number: EudraCT:2016–002,441–36; IDRCB:2016-A01767–44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819.

KEYWORDS
aging, Alzheimer's disease, amyloid positron emission tomography, astrocytes, axonal integrity, glucose metabolism, locus coeruleus, magnetic resonance imaging, neuromelanin, plasma biomarkers, tau

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2026 The Author(s). *Alzheimer's & Dementia* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of Alzheimer's Association.

Highlights

- Locus coeruleus (LC) intensity measured with magnetic resonance imaging is associated with gray matter volume in regions connected to the LC.
- Plasma neurofilament light chain level interacts with LC intensity to predict fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) in the prefrontal cortex.
- Amyloid PET load interacts with LC volume to predict FDG PET in the medial temporal lobe.

1 | BACKGROUND

The locus coeruleus (LC) is a small nucleus located in the superoposterior pons.[1] It is the main source of cortical norepinephrine (NE), which protects neurons from inflammation-related damage.[2] NE also reduces spontaneous firing,[3–6] favors neurovascular coupling,[7] and increases astrocyte production of lactate, a neuronal energy source.[8] In a context of reduced NE supply, neurons may thus lack energy substrates, which can cause excitotoxicity.[9,10]

Importantly, the LC is the first site to contain tau pre-tangles in primary age-related tauopathy and Alzheimer's disease (AD).[11] Higher Braak stages are accompanied by an increasing density of subsequent tau neurofibrillary tangles (NFTs) in the LC, associated with a lower neuromelanin content, suggesting neuronal death.[12] The LC's pivotal role in neuroprotection and its vulnerability to early AD pathology highlight the importance of assessing its integrity in vivo in humans.

In recent years, dedicated magnetic resonance imaging (MRI) sequences on which the LC appears hyperintense were developed, and this hyperintensity co-localizes with neuromelanin-containing neurons.[13–15] Using this approach, several studies showed a decrease of LC intensity during late life, with one study showing that this decrease was limited to individuals with high amyloid or tau pathology.[12,16–18] Another study found no association between LC volume and age.[16] Conversely, in the cohort studied here, age was not associated with LC intensity (maybe due to a limited variability in age, as participants were 69 to 84 years old), but was negatively associated with LC volume.[19] Furthermore, LC intensity was consistently shown to be higher in cognitively unimpaired (CU) participants than in AD patients.[12,20–23] A lower LC volume in AD patients compared to CU participants was also reported, although differences with mild cognitive impairment (MCI) participants were inconsistent.[23,24] This further supports a gradual alteration of LC integrity throughout the course of AD.

The LC has widespread projections,[25] and given that: (1) phosphorylated tau (p-tau) spreads through neuronal pathways,[26] and (2) the LC plays a neuroprotective role, it is likely that LC loss of integrity impacts whole-brain integrity. Indeed, positive associations between LC intensity and cortical thickness were found in the literature, but inconsistently,[27–29] and several studies reported non-significant associations between LC intensity and gray matter volume (GMV).[21,22,30,31] Furthermore, one unique study found a positive association between LC volume and GMV, involving the temporal lobe and the insula.[32] Notably, Engels-Domínguez et al.[29] showed a significant positive interaction between LC intensity and both amyloid and tau positron emission tomography (PET) predicting cortical thickness in a group of older adults which included 90% CU. The interaction with amyloid PET did not persist in an analysis including only CU participants. Overall, the methods used to measure LC integrity in these studies were heterogeneous, each with specific advantages and limitations in terms of spatial coverage and rater consistency. Therefore, replications of these results are needed. Interaction analyses between LC integrity and AD biomarkers should also be extended to markers of neuroinflammation and neurodegeneration.

Although fluorodeoxyglucose (FDG) PET has been described as more sensitive than MRI to detect neurodegeneration[33] and can reflect metabolic astrocyte changes,[34–36] only one study investigated the associations between LC integrity and FDG PET, in a population mixing CU, MCI, and AD patients, showing that FDG PET was positively associated with LC intensity in the frontal and left temporal lobes, and with LC volume in the left amygdala, parahippocampus, and orbitofrontal cortex, as well as around the left central sulcus.[23] Whether similar associations exist within a population of CU older adults remains to be confirmed.

In the present study, we tested for the association between LC integrity measures (intensity and volume), estimated using a tailored automatic segmentation algorithm, and both gray matter signal from T1-weighted MRI and FDG PET in a population of CU older adults. We also evaluated the modulating effects of amyloid PET as well as plasma p-tau231, neurofilament light chain (NfL; measuring axonal degeneration), and glial fibrillary acidic protein (GFAP; measuring astrogliosis) levels on these associations.

2 | METHODS

2.1 | Participants

One hundred four participants from the Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European Project were initially included in the present study.[37] Participants were recruited from the general

population from November 2016 until March 2018, were older than 65 years, native French speakers, retired for at least 1 year, educated for at least 7 years, and performed within the normal range on standardized cognitive tests. They did not show evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including alcohol or drug abuse), history of cerebrovascular disease, presence of a chronic disease or acute unstable illness, and current or recent medication usage that could interfere with cognitive functioning. Participants were randomized into three groups. One group received an 18-month meditation training, another group received an equivalent English training, and the third group received no intervention. Data used in this study were acquired during the second post-intervention visit, which took place from October 2020 until November 2022 (between 2.5 and 3 years after the end of the intervention), except for florbetapir PET, which was acquired at the end of the intervention. Three participants were not included in the analyses due to poor-quality scans or discomfort during the MRI session (no images were acquired), yielding an analyzable sample of 101 participants. Among them, two participants refused FDG PET acquisition, and plasma p-tau231 level was not available for four additional participants. Demographics of the cohort are reported in Table 1. The Age-Well randomized clinical trial was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III, Caen, France; trial registration number: EudraCT:2016–002,441–36; IDRCB:2016-A01767–44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819), and was carried out in accordance with Good Clinic Practice guidelines. All participants gave written informed consent prior to the examinations.

2.2 | MRI data acquisition

Each subject underwent an MR scan at the Cyceron center (Caen, France) using a 3T General Electric Healthcare SIGNA Premier scanner. First, T1-weighted 3D BRAVO sagittal structural images (referred to as T1-weighted MRI in the rest of the article) were acquired (repetition time [TR] = 7.2 ms; echo time [TE] = 2.9 ms; flip angle = 6°; 180 slices; slice thickness = 1 mm; field of view [FoV] = 256 × 256 mm^2; matrix = 256 × 256; in-plane resolution = 1 × 1 mm^2; acquisition time = 5 minutes 28 seconds). In addition, three ultra-high resolution T1-weighted turbo spin echo images with additional magnetization transfer contrast (referred to as LC MRI in the rest of the article) were acquired aligned with the anatomic axis of each participant's brainstem (TR = 660 ms; TE = 12 ms; MT pulse duration = 16 ms; magnetization transfer [MT] offset = 1200 Hz; slice thickness = 3 mm; FoV = 216 × 216 mm^2; matrix = 512 × 512; in-plane resolution = 0.42 × 0.42 mm^2; number of signal averages [NSA]: 2; acquisition time = 4 minutes 17 seconds). The three scans were then coregistered and averaged using SPM12 as well as resampled to a resolution of 0.3 × 0.3 × 0.75 mm^3 with a Sinc interpolation kernel using c3d (https://github.com/pyushkevich/c3d).

RESEARCH IN CONTEXT

1. **Systematic review**: The authors reviewed the literature using PubMed. Magnetic resonance imaging techniques allowing the measurement of locus coeruleus (LC) integrity in vivo, and the identification of LC as an early site of tau pathology are recent; therefore, studies linking this marker to brain integrity measures and Alzheimer's disease (AD) biomarkers are scarce. These studies have been appropriately cited.
2. **Interpretation**: Our findings suggest a link between LC integrity and brain integrity in aging, emerging in the face of AD pathology. While brain alterations seem more prominent in fluorodeoxyglucose positron emission tomography in this population of cognitively unimpaired older adults, LC intensity and volume appear as complementary measures of LC integrity.
3. **Future directions**: Replication in independent cohorts, including populations with impairments, is needed. In addition, the influence of the concomitant brain and LC alterations described here on cognition, neuropsychiatric symptoms, and prognosis should be evaluated.

2.3 | T1-weighted MR images pre-processing

T1-weighted MRI were iteratively segmented and spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) template. The segmentations were realized with multiple channels, more precisely, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (3D-CUBE T2 FLAIR sagittal; TR/TE/inversion time = 7000/120/1943 ms; flip angle = 90°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; FoV = 256 × 256 mm^2; in-plane resolution = 1 × 1 ×1 mm^2) were used in addition to T1-weighted MRI to improve accuracy. Then, these images were modulated to correct for normalization-induced volume changes and smoothed with a 8 mm full width at half-maximum (FWHM) Gaussian filter. Finally, images were masked to exclude non-gray matter voxels from the analyses. All these steps were performed using SPM12.

2.4 | PET data acquisition

All participants were scanned on the same PET camera (Discovery RX VCT 64 PET-CT scanner; General Electric Healthcare) at the Cyceron center (Caen, France). Florbetapir PET and FDG PET scans were acquired in two separate sessions, with a resolution of 3.76 × 3.76 × 4.9 mm^3 (FoV 157 mm). Forty-seven planes with a voxel size of 1.95 × 1.95 × 3.27 mm^3 were obtained. Before the PET acquisition, a transmission scan was performed for attenuation correction. For florbetapir PET,

each participant ($n = 101$) underwent a 10-minute PET scan beginning 50 minutes after the intravenous injection of ≈ 4 MBq/kg of florbetapir. For the FDG PET scan, participants ($n = 99$) fasted for at least 6 hours before scanning. After a 30-minute resting period in a quiet and dark environment, ≈ 180 MBq of FDG was injected intravenously as a bolus and a 10-minute PET acquisition scan was acquired 50 minutes after injection.

2.5 | PET images pre-processing

PET images were first aligned with T1-weighted images in native subjects' space. Then, they were normalized to MNI space using the same transformation as for normalization of T1-weighted images. Finally, images were scaled by dividing each voxel value by the mean cerebellum value, and FDG PET images were smoothed with a 10 mm FWHM Gaussian filter to allow for voxelwise analyses. Florbetapir PET standardized uptake value ratios (SUVR; referred to as amyloid PET throughout the article) were extracted from an AD signature mask.[38] This mask was derived from regions reported in the literature to show high amyloid PET retention in AD and normal aging[39,40] and consists of Automated Anatomical Labeling atlas regions, namely the superior, middle, and inferior frontal gyri; rolandic opercula; olfactory cortex; superior medial frontal gyri; medial orbitofrontal cortex; rectus gyri; insula; cingulate cortex; parietal lobules; supramarginal and angular gyri; precunei; caudate nuclei; putamen; pallida; Heschl's gyri; superior temporal gyri; temporal poles; and the middle and inferior temporal gyri.

2.6 | LC integrity measures

The LC of 30 randomly chosen subjects was manually segmented in LC MRI native space. These subjects are referred to as the atlas set in the rest of the article. Manual segmentations were used for training "Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields" (ASHS), an automatic segmentation algorithm initially developed for hippocampal subfields segmentation,[41] which was subsequently used for automatic segmentation of the LC of all subjects ($n = 101$; see Supplementary Methods in supporting information for more details regarding the segmentation procedure). Mean intensity in the segmented bilateral LC region of interest (ROI) was extracted from LC MRI images. Mean intensity from a reference region, defined as a cube of 729 mm^3 in the rostral pontomesencephalic area in MNI space and converted to the native space of each subject, was also extracted. LC intensity was computed as the ratio between intensity extracted from LC ROI and intensity extracted from the reference region, as classically done in the literature.[42,43] Volume was calculated from the total number of voxels of the segmented LC ROI, and corrected for total intracranial volume with the residuals method. The validation procedure and metrics of the automatic segmentation are described in the supporting information (Supplementary Methods and Figure S1). For more details, see de Flores et al.[19]

2.7 | Plasma biomarkers

Fasting blood samples were collected in the morning, between 60 days before and 46 days after LC MRI. Plasma p-tau231, NfL, and GFAP were measured using SIMOA technology with commercial kits from Quanterix (p-Tau231 Advantage #102,292, Neurology 2-plexB #103,520) on an HD-X analyzer (Quanterix; PMID: 20,495,550). Randomized samples for N2PB and for p-tau231 were measured in duplicate over two analytical runs for each marker. All NP2B samples were detected and 100% displayed values above the lower limit of quantification reported for the assay (SIMOA NfL, LLOQ = 0.800 pg/mL; SIMOA GFAP, LLOQ = 16.6 pg/mL). All p-tau231 samples were detected and 95.5% (381/399) displayed values above the LLOQ reported for the assay (SIMOA p-tau231 = 0.617 pg/mL). Two control samples were run at the beginning and at the end of the plate to assess variability. Intra- and inter-assays coefficients of variation (CV) were, respectively, 8.0% and 5.7% for plasma NfL; 7.4% and 9.3% for plasma GFAP; 9.59.% and 6.27% for plasma p-tau231. One subject with elevated NfL level (> 3 standard deviations [SDs] above the mean) underwent a cerebellar cyst surgery the year preceding the measure. As this intervention may have increased NfL level, this subject was excluded from all analysis involving this biomarker (unless explicitly stated otherwise). More details can be found in the supporting information.

2.8 | Statistical analyses

Main analyses were performed using data from the subjects not included in the atlas set. The relationships between LC integrity measures (both intensity and volume) and whole brain images (both T1-weighted MRI and FDG PET) were evaluated in four separate models using voxelwise partial correlations in SPM12. Age, sex, level of education, and intervention group were included as covariates. We made the hypotheses of stronger positive relationships between LC integrity and brain integrity in the presence of more AD pathology. Accordingly, positive interactions with amyloid PET SUVR, plasma p-tau231, GFAP, and NfL were evaluated: the main effect of the considered biomarker was added as a covariate in each model detailed above, and the independent variable was defined as the product of, respectively, LC intensity and LC volume with this biomarker. Note that analyses involving amyloid PET additionally included delay between amyloid PET acquisition and LC MRI acquisition as a covariate. Significance was defined as a P value < 0.001 and a cluster size ≥ 50 voxels. In addition, cluster-level family-wise error (FWE) correction for multiple comparisons, based on random field theory, was applied with a minimal P value of 0.05

and a cluster size ≥ 50 voxels. Clusters surviving FWE correction were identified from the SPM results table.

2.9 | Additional sensitivity analyses

For each statistical model, additional analyses were performed by:

- Removing covariates from the model
- Adding the model data from the atlas set (30 additional subjects)
- Removing outliers on amyloid PET SUVR, plasma p-tau231, or plasma GFAP, defined as > 3 SDs above the mean (no value fell > 3 SDs below the mean)
- Adding the outlier on plasma NfL, defined as > 3 SDs above the mean
- Adding apolipoprotein E (*APOE*) ε4 status as an additional covariate
- Testing for negative associations and interactions

Additional analyses also tested for direct associations of AD biomarkers with T1-weighted MRI and FDG PET signal.

Significance was defined as a P value < 0.001 and a cluster size ≥ 50 voxels; no correction for multiple comparisons was applied.

Outcomes from these additional analyses are reported in the Results sections and detailed in the supporting information.

3 | RESULTS

3.1 | Descriptive characteristics of the sample

Participants' mean age was 73.71 (SD: 3.71) in the analyses set, 59.15% were female, 28.17% were *APOE* ε4 carriers, and 26.76% were amyloid positive (above a Centiloid threshold of 12). Mean education level was 13.52 years (SD: 3.03). The atlas set did not differ significantly from the main analyses set in any of these characteristics, nor on amyloid PET SUVR, plasma NfL, or plasma GFAP level. The atlas set showed marginally lower p-tau231 values ($P = 0.05$). For more details, see Table 1.

3.2 | Associations between LC integrity and T1-weighted MRI or FDG PET

Voxelwise multiple regression showed a positive association between LC intensity and T1-weighted MRI in the frontal lobes (right orbital area, pars triangularis and middle frontal area, left supplementary motor area [SMA] and bilateral prefrontal cortex [PFC] and premotor cortex), in the right superior parietal lobule, postcentral gyrus and supramarginal gyrus, bilateral ventral anterior cingulate, most of the right lateral temporal lobe, left temporopolar area, bilateral hippocampi, accumbens nuclei, and the right perirhinal cortex. This association survived FWE correction at the cluster level in the right superior temporal gyrus and the anterior and dorsolateral PFC. Conversely, there was no association between LC volume and T1-weighted MRI (Figure 1). There was no significant association of LC intensity and LC volume with FDG PET (Figure 2).

3.3 | Interaction effects between AD biomarkers and LC intensity on T1-weighted MRI

Interaction effects between AD biomarkers and LC intensity on T1-weighted MRI are illustrated in Figure 3. LC intensity interacted with amyloid PET to predict T1-weighted MRI signal, such that a higher amyloid PET uptake was associated with a higher slope of the association between LC intensity and T1-weighted MRI in the right anterior PFC and the left dorsal anterior cingulate. There was no interaction between LC intensity and p-tau231 on T1-weighted MRI signal. However, there was an interaction between LC intensity and plasma NfL on T1-weighted MRI such that the slope of the association between LC intensity and T1-weighted MRI signal in the left superior parietal lobule was higher for higher NfL levels. Similarly, plasma GFAP modulated the association between LC intensity and T1-weighted MRI signal in the left superior parietal lobule, angular area, subgenual cingulate area, and orbitofrontal cortex, and in the right peristriate area, such that it was more positive for higher GFAP levels. None of these interactions survived FWE correction at the cluster level.

3.4 | Interaction effects between AD biomarkers and LC volume on T1-weighted MRI

Interaction effects between AD biomarkers and LC volume on T1-weighted MRI are illustrated in Figure 4. LC volume interacted with amyloid PET to predict T1-weighted MRI signal, such that the slope of the association between LC volume and T1-weighted MRI signal was higher in the right temporopolar area for higher amyloid PET uptake. Similarly, plasma p-tau231 modulated the association between LC volume and T1-weighted MRI in the right orbitofrontal cortex such that it was more positive for higher plasma p-tau231 levels. However, plasma NfL and plasma GFAP did not interact with LC volume to predict T1-weighted MRI signal. None of these interactions survived FWE correction at the cluster level.

More details on interaction effects between LC integrity and AD biomarkers on T1-weighted MRI can be found in Figure S2 in supporting information.

3.5 | Interaction effects between AD biomarkers and LC intensity on FDG PET

Interaction effects between AD biomarkers and LC intensity on FDG PET are illustrated in Figure 5. There was no interaction between LC intensity and amyloid PET on FDG PET. However, p-tau231 modulated the association between LC intensity and FDG PET in the right anterior PFC such that it was more positive for higher p-tau231 levels. There was no interaction between LC intensity and plasma NfL on FDG PET.

TABLE 1 Demographics of the population and main variables of interest.

	Entire sample	Atlas set	Main analyses set	Main analyses set versus atlas set *t* test (*P* value)
N	101	30	71	
Age (years ± SD)	73.77 (± 3.56)	73.89 (± 3.27)	73.71 (± 3.71)	0.82
Sex (F, M)	58/43	16/14	42/29	0.60
Education (years ± SD)	13.32 (± 3.02)	12.9 (± 2.98)	13.52 (± 3.03)	0.32
APOE ε4 status (carrier/non-carrier)	26/75	6/24	20/51	0.38
LC intensity (ratio ± SD)	1.13 (± 0.03)	1.13 (± 0.02)	1.13 (± 0.03)	0.50
LC volume (mm^3 ± SD)	27.28 (± 2.58)	27.32 (± 2.89)	27.26 (± 2.39)	0.91
Amyloid PET (SUVR ± SD)	1.24 (± 0.16)	1.23 (± 0.14)	1.25 (± 0.15)	0.48
Amyloid status (positive, negative)	30/71	11/19	19/52	0.35
p-tau231 (pg/mL ± SD)	4.61 (± 5.18)	3.48 (± 1.83)	5.08 (± 6.02)	0.05
NfL (pg/mL ± SD)	19.11 (± 10.64)	17.95 (± 7.00)	19.59 (± 11.86)	0.39
GFAP (pg/mL ± SD)	167.70 (± 72.39)	167.29 (± 59.91)	167.88 (± 77.46)	0.97

Abbreviations: *APOE*, apolipoprotein E; F, female; GFAP, glial fibrillary acidic protein; LC, locus coeruleus; M, male; NfL, neurofilament light chain; PET, positron emission tomography; p-tau, phosphorylated tau; SD, standard deviation; SUVR, standardized uptake value ratio.

Finally, LC intensity interacted with plasma GFAP to predict FDG PET such that the slope of the association between LC intensity and FDG PET in the right anterior PFC and the right orbitofrontal cortex was higher for higher GFAP levels. None of these interactions survived FWE correction at the cluster level.

3.6 | Interaction effects between AD biomarkers and LC volume on FDG PET

Interaction effects between AD biomarkers and LC volume on FDG - PET are illustrated in Figure 6. Remarkably, there was an interaction between LC volume and amyloid PET to predict FDG PET, such that the slope of the association between LC volume and FDG PET was higher in the bilateral SMA, left anterior PFC, bilateral temporopolar areas, and the medial temporal lobes for higher amyloid PET loads. This interaction survived FWE correction at the cluster level in the right inferior temporal area and medial temporal lobe. Conversely, LC volume did not interact with plasma p-tau231 nor NfL levels to predict FDG PET. Finally, plasma GFAP modulated the association between LC volume and FDG PET such that it was higher in the bilateral anterior cingulate, anterior PFC, and orbitofrontal cortex for higher GFAP levels. This interaction did not survive FWE correction at the cluster level.

More details on interaction effects between LC integrity and AD biomarkers on FDG PET can be found in Figure S3 in supporting information. For all results, corresponding Brodmann areas are listed in Table S1 in supporting information. Cluster-level statistics and coordinate of each cluster's peak voxel are listed in Table S2 in supporting information.

3.7 | Additional sensitivity analyses

To assess the robustness of our results, we performed additional analyses: with no covariates, including data from the atlas set, removing outliers on amyloid PET SUVR, plasma p-tau and GFAP levels, adding the outlier on plasma NfL level (one outlier was identified per biomarker, each corresponding to a different participant), adding *APOE* ε4 status as an additional covariate, as well as testing for negative associations and interactions. These analyses showed that our results were independent of the covariates used in the model and confirmed when the sample size was increased by including data from the atlas set. Outliers influenced some interactions, in a way coherent with their unique profile (e.g., AD diagnosed after the end of the study or widespread atrophy suggestive of Lewy body disease). In particular, adding the outlier on NfL level resulted in a strong positive interaction between LC intensity and NfL level on FDG PET in the right frontal lobe; the right posterior superior temporal gyrus and middle temporal area; in the left PFC, anterior caudate nucleus, ventral entorhinal cortex, and anterior hippocampus; and in the bilateral supramarginal gyri. Significant negative associations and interactions were scarcely found in small areas.

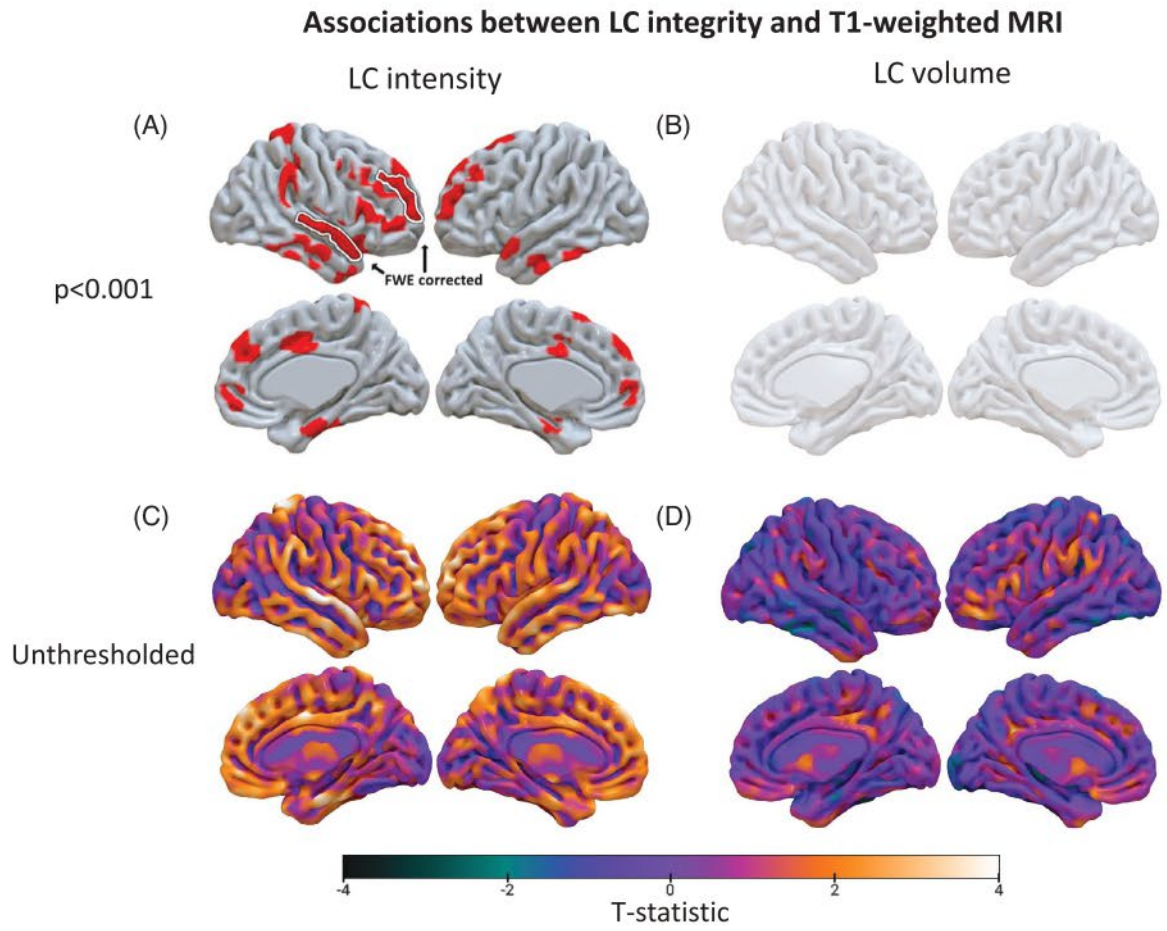


FIGURE 1 Association between LC intensity or volume and T1-weighted MRI in cognitively unimpaired older adults, using voxelwise multiple regression. A, C, Positive association between LC intensity and T1-weighted MRI. B, D, Positive association between LC volume and T1-weighted MRI. A, B, Thresholded at $P = 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum cluster size = 50. White contours highlight significant clusters after applying family-wise error correction at the cluster level ($P < 0.05$). C, D, Unthresholded maps. $n = 71$. Multiple regressions corrected for age, sex, level of education, and experimental group. LC volumes were corrected for total intracranial volume. LC, locus coeruleus; MRI, magnetic resonance imaging.

Most significant associations of AD biomarkers with T1-weighted MRI and FDG PET signals were negative and located in the frontal lobe.

More details can be found in the supplementary text and Figures S4–18 in supporting information.

4 | DISCUSSION

The present study aimed at evaluating the associations between LC integrity and both gray matter structure and metabolism, and their modulations by AD biomarkers, in CU older adults. LC intensity was positively associated with frontal and temporal GMV, partially surviving FWE correction. No additional significant associations were found with GMV or FDG PET. Furthermore, we found larger interactions between LC integrity measures and AD biomarkers on FDG PET than on GMV.

A positive correlation between LC intensity and GMV or cortical thickness was inconsistently reported in the literature, likely due to small samples and heterogeneous LC measurement methods.[21,22,27–31] Two of three studies found associations with cortical thickness of the fusiform, precentral, lingual and superior temporal gyri, while associations in the anterior PFC, orbital area, pars triangularis, temporal poles, or the inferior and middle temporal gyrus were only reported once. Tang et al.[32] found an association between LC volume and GMV, notably in the fusiform and supramarginal gyri, orbital area, and most of the medial and lateral temporal lobes. These regions overlap with those in which we found a GMV and LC intensity association. However, we found no association with LC volume. This discrepancy could reflect methodological differences, as the authors measured LC volume on standard T1-weighted MRI, as opposed to our dedicated LC MRI, and used a published mask in MNI space.[44] Overall, these studies and ours highlight a positive association between LC's and structurally connected brain regions' integrity.[25] This could reflect concomitant neurodegeneration, or a co-developmental link. In the first case, in our CU population, we would expect stronger associations between LC integrity and FDG PET, considered an earlier neurodegeneration biomarker than atrophy measured on T1-weighted MRI.[33,45–48] However, although a previous study showed a positive association

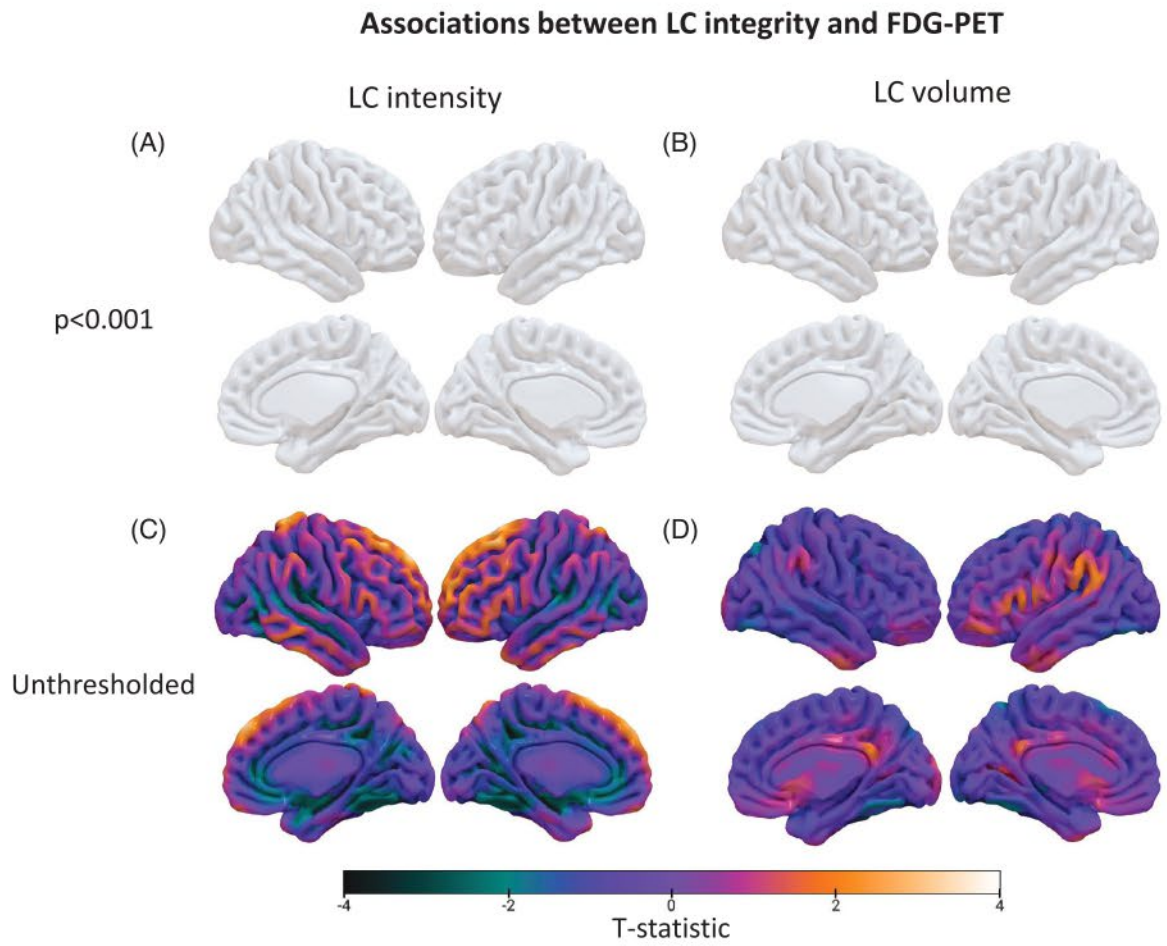


FIGURE 2 Association between LC intensity or volume and FDG PET in cognitively unimpaired older adults, using voxelwise multiple regression. A, C, Positive association between LC intensity and FDG PET. B, D, Positive association between LC volume and FDG PET. A, B, Thresholded at $P = 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum cluster size = 50. C, D, Unthresholded maps. $n = 69$. Multiple regressions corrected for age, sex, level of education, and experimental group. LC volumes were corrected for total intracranial volume. FDG, fluorodeoxyglucose; LC, locus coeruleus; PET, positron emission tomography.

between LC integrity measures and FDG PET in a mixed AD/MCI/CU population,[23] we found no such effect in CU participants, suggesting that hypometabolism linked to LC damage may be undetectable in this population. However, it could emerge in participants bearing heavier AD pathology.

Indeed, we found positive interactions between LC integrity and AD biomarkers on GMV and FDG PET. Significant interactions on GMV were limited and heterogeneous, but unthresholded maps were similar across AD biomarkers. However, LC intensity interacted with plasma p-tau231 and GFAP, and LC volume with plasma GFAP, to predict FDG PET in the right anterior PFC; with strikingly similar unthresholded maps. Interestingly, the interaction of p-tau231 with LC intensity in the right frontal lobe was more positive after excluding a subject presenting a high p-tau231 value and frontal atrophy, reducing FDG PET signal despite high metabolism. In contrast, excluding a subject with a high GFAP value (later diagnosed with AD), reduced the positive interaction between GFAP and LC intensity on frontal FDG PET; and when a subject with high NfL values possibly linked to white matter damage or to a cerebellar cyst surgery was included, a positive interaction between LC intensity and plasma NfL on frontal FDG PET was found. Interestingly, most AD biomarkers were associated with frontal atrophy and hypometabolism. The anterior PFC, commonly hypometabolic in aging,[49,50] is among the regions most strongly connected to the LC, as assessed with tractography, and (inconsistently) functional connectivity.[25,51] Two studies described aging-related LC connectivity changes in opposite directions.[51,52] Our findings may therefore reflect LC axonal degeneration, increasing plasma NfL and altering LC connections. This seems to impact neuronal metabolism partially through astrocytes (even though plasma GFAP level may be influenced by other factors[53]), particularly in pre-clinical AD patients. NE stimulates through β receptors astrocytic lactate release, a neuronal energy source.[7,54–56] β2 receptors are densely expressed in the frontal and temporal cortex,[57] aligning with our unthresholded interaction maps.

The present study also shows an interaction between LC volume and amyloid PET predicting FDG PET in the medial and lateral temporal lobes (cluster-level FWE corrected), left anterior PFC, and the SMA. Interestingly, Engels-Domínguez et al.[29] found an interaction

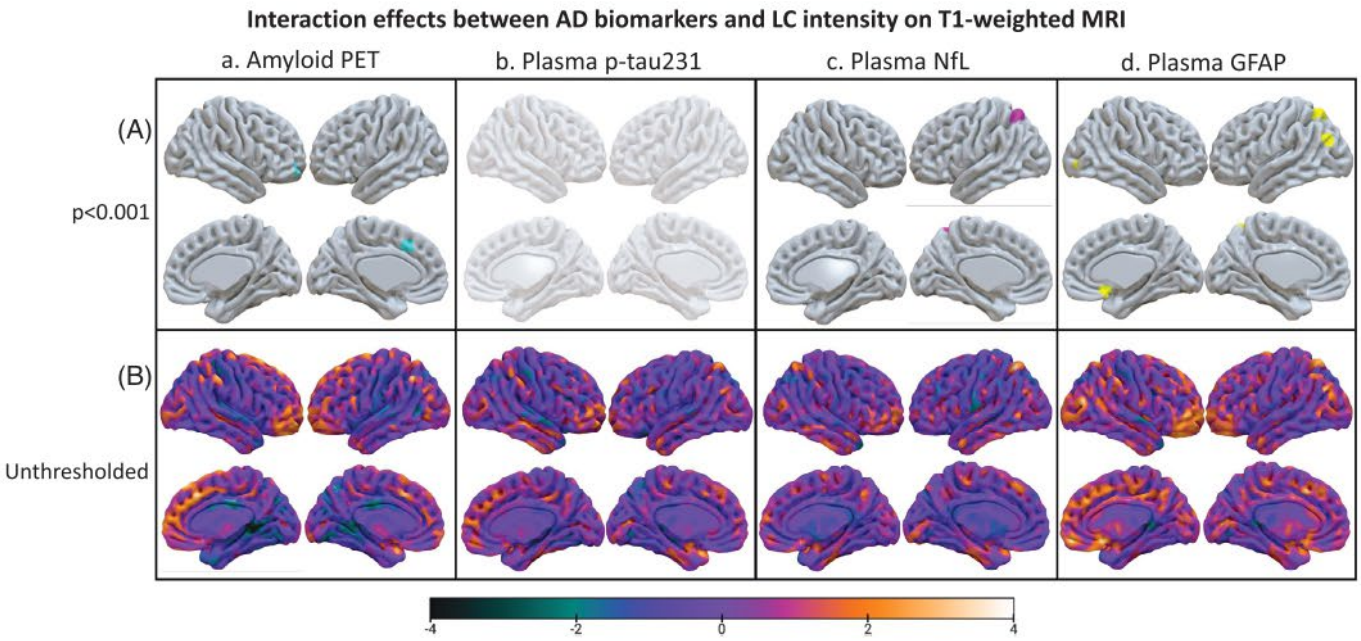


FIGURE 3 Interaction effects between AD biomarkers and LC intensity on T1-weighted MRI in cognitively unimpaired older adults, using voxelwise multiple regression. Positive interactions between LC intensity and (a) amyloid PET, (b) plasma p-tau231, (c) plasma NfL, and (d) plasma GFAP on T1-weighted MRI. A, Thresholded at $P = 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum cluster size = 50. B, Unthresholded maps. a, d, $n = 71$. b, $n = 67$ (four missing measures). c, $n = 70$ (one outlier on NfL level excluded). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education, and experimental group. a, Additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions. AD, Alzheimer's disease; GFAP, glial fibrillary acidic protein; LC, locus coeruleus; MRI, magnetic resonance imaging; NfL, neurofilament light chain; PET, positron emission tomography; p-tau, phosphorylated tau.

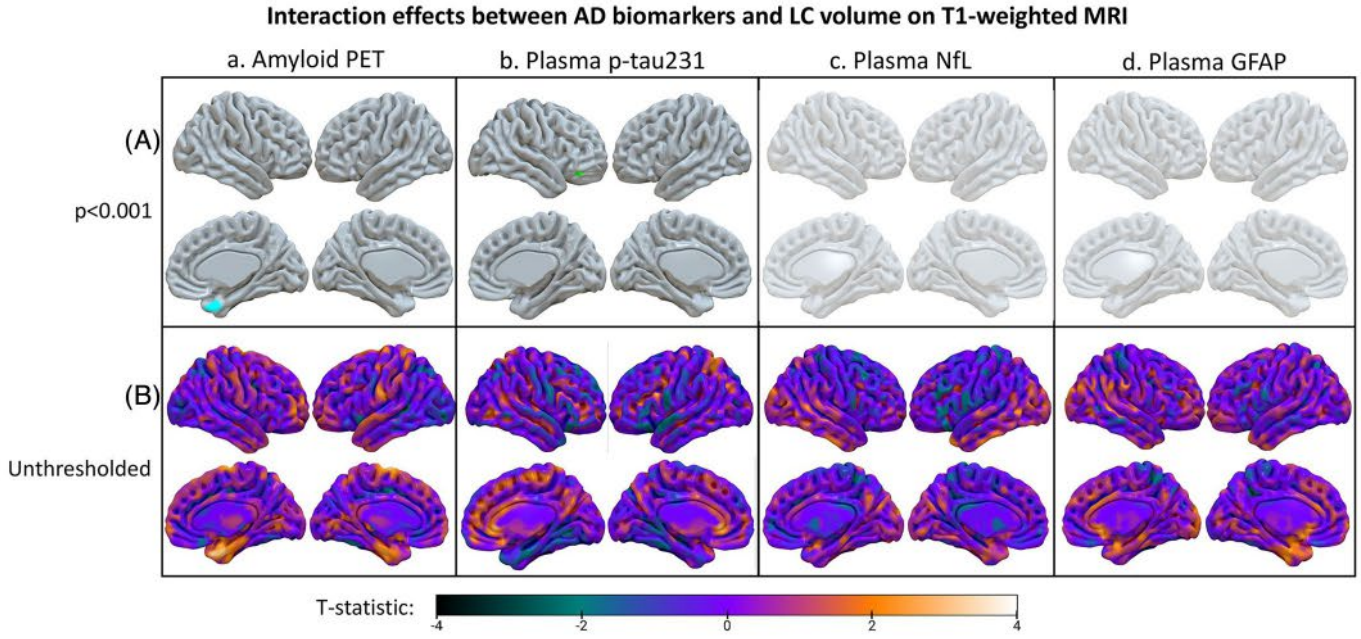


FIGURE 4 Interaction effects between AD biomarkers and LC volume on T1-weighted MRI in cognitively unimpaired older adults, using voxelwise multiple regression. Positive interactions between LC volume and (a) amyloid PET, (b) plasma p-tau231, (c) plasma NfL, and (d) plasma GFAP on T1-weighted MRI. A, Thresholded at $P = 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum cluster size = 50. B, Unthresholded maps. a, d, $n = 71$. b, $n = 67$ (four missing measures). c, $n = 70$ (one outlier on NfL level excluded). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education, and experimental group. LC volumes were corrected for total intracranial volume. a, Additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions. AD, Alzheimer's disease; GFAP, glial fibrillary acidic protein; LC, locus coeruleus; MRI, magnetic resonance imaging; NfL, neurofilament light chain; PET, positron emission tomography; p-tau, phosphorylated tau.

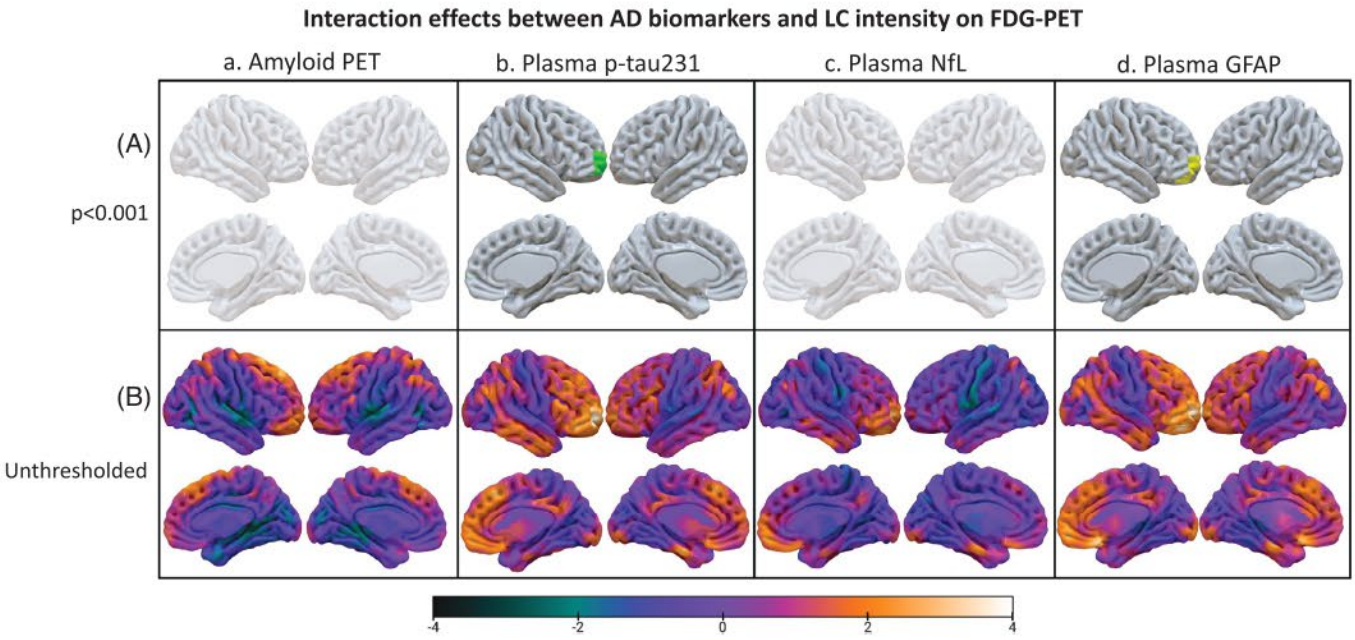


FIGURE 5 Interaction effects between AD biomarkers and LC intensity on FDG PET in cognitively unimpaired older adults, using voxelwise multiple regression. Positive interactions between LC intensity and (a) amyloid PET, (b) plasma p-tau231, (c) plasma NfL, and (d) plasma GFAP on FDG PET. A, Thresholded at $P = 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum cluster size = 50. B, Unthresholded maps. a, d, $n = 69$. b, $n = 65$ (four missing measures). c, $n = 68$ (one outlier on NfL level excluded). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education, and experimental group. a, Additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions. AD, Alzheimer's disease; FDG, fluorodeoxyglucose; GFAP, glial fibrillary acidic protein; LC, locus coeruleus; NfL, neurofilament light chain; PET, positron emission tomography; p-tau, phosphorylated tau.

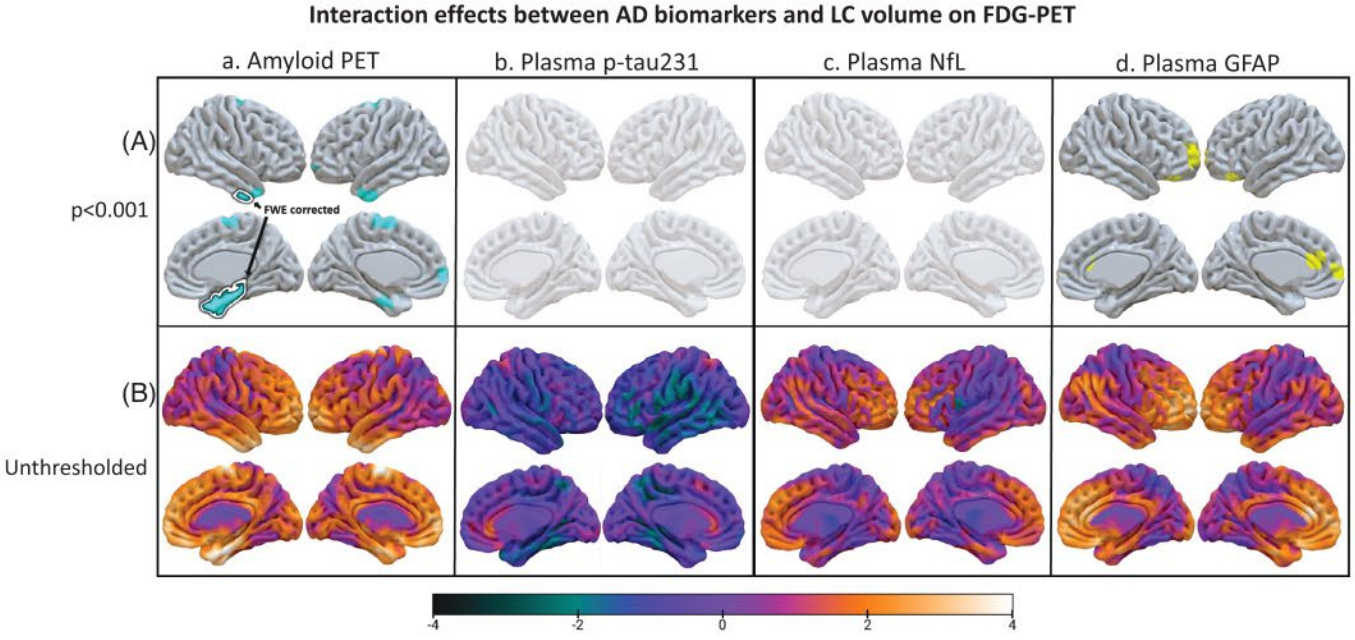


FIGURE 6 Interaction effects between AD biomarkers and LC volume on FDG PET in cognitively unimpaired older adults, using voxelwise multiple regression. Positive interactions between LC volume and (a) amyloid PET, (b) plasma p-tau231, (c) plasma NfL, and (d) plasma GFAP on FDG PET. A, Thresholded at $P = 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum cluster size = 50. White contours highlight significant clusters after family-wise error correction at the cluster level ($P < 0.05$). B, Unthresholded maps. a, d, $n = 69$. b, $n = 65$ (four missing measures). c, $n = 68$ (one outlier on NfL level excluded). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education, and experimental group. LC volumes were corrected for total intracranial volume. a, Additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions. AD, Alzheimer's disease; FDG, fluorodeoxyglucose; GFAP, glial fibrillary acidic protein; LC, locus coeruleus; NfL, neurofilament light chain; PET, positron emission tomography; p-tau, phosphorylated tau.

of LC intensity with entorhinal tau PET and global amyloid PET, predicting cortical thickness of the medial and lateral temporal lobes, and the insula, respectively, in an older CU population. Including cognitively impaired participants extended these results to all cerebral lobes. Interactions observed on FDG PET in the present study may thus reflect earlier changes than those uncovered by these authors on standard T1. Interestingly, most areas in which these authors and we found interactions between LC integrity and amyloid PET were reported as increasing their connectivity with the LC in aging.[51,52] This suggests that amyloid pathology exacerbates age-related LC hyperconnectivity, maybe through LC hyperactivity. Indeed, one study with convergent mice and AD patients' data showed that amyloid beta oligomers increase spontaneous LC firing.[58]

Overall, the interactions between LC integrity and AD biomarkers on FDG PET could reflect two seemingly opposite phenomena: first, when AD pathology is present, higher LC intensity, reflecting greater LC integrity, could predict increased glucose metabolism, reflecting reduced neurodegeneration. Conversely, LC hyperactivity might drive cortical hyperactivity and/or inflammation, thereby elevating glucose metabolism.[59,60] These mechanisms may coexist.

LC hyperactivity would increase NE release. Despite NE's neuroprotective role,[61,62] an excess can exacerbate tau pathology and induce behavioral deficits in ADLP-tau mice.[63] LC hyperactivity may also directly favor tau propagation from LC neurons.[64] Moreover, increased NE production may increase LC neuromelanin accumulation,[65,66] occurring during normal aging.[67–69] It clutters the cytoplasm and disrupts vesicular trafficking and protein degradation, leading to neuronal death,[65,70] which may decrease NE release. However, compensatory axonal sprouting and NE recapture decrease occur.[71] NE signaling changes in AD remains controversial, as human studies focused on indirect measures, with conflicting results.[71] One hypothesis is an increased tonic LC activity, reducing phasic responses.[72,73]

In this study, we used a LC MRI sequence sensitive to MT effects. These arise from selective magnetization of macromolecule-bound protons, transferred to free-water protons. Regrettably, their exact biological substrate remains unclear. The large LC neurons' size increases cytosolic volume and free-water-bound protons, enhancing MT effects.[74,75] However, other brain regions with similar macromolecule-to-water proton ratios are not hyperintense.[76] The high LC's copper content might contribute, yet regional copper concentrations show no correlation with MT effects.[75] Neuromelanin is another likely contributor: LC intensity follows an inverse U-shaped age variation,[16–18] paralleling neuromelanin content.[67] However, it is important to note that although the mouse LC lacks neuromelanin, MT effects are still present.[75] Conversely, inducing neuromelanin synthesis in rats' substantia nigra generates MT contrast, suggesting that neuromelanin is one, although not the sole, MT source.[70] While neuromelanin phantoms show no MT effect, they shorten T1,[74] which may increase MT under low macromolecule-to-free water proton ratios.[76,77] Lipids, which accumulate within neuromelanin granules, could further contribute to MT effects.[74]

Interestingly, before cell death, p-tau induces neuritic degeneration,[78] decreasing cytoplasm volume, which may reduce MT effects. It may thus decrease both LC intensity and volume.

To our knowledge, no study directly investigated how LC activity affects MRI-based LC measures. LC intensity tends to positively correlate with pupillary response to reinforcement learning losses, reflecting LC phasic activity.[79] Additionally, increased NE production may increase neuromelanin accumulation. Chronic LC hyperactivity might therefore increase intensity. However, neurons bearing more neuromelanin are more susceptible to p-tau–related toxicity,[65,80] mitigating this effect.

LC volume and intensity may therefore both decline with LC neurodegeneration, and intensity might also reflect functional changes. This could explain interaction differences. However, studies combining neuropathology with MRI measurements are needed to test this hypothesis.

Overall, our results support a higher association between LC integrity and brain integrity in the context of aging and AD pathology, consistent with LC's roles in tau propagation and neuroprotection.

Our study has several strengths. First, the high-resolution MRI sequence used allowed a sensitive LC detection.[81] Then, robust and individualized automatic LC segmentation yielded two complementary LC integrity measures: intensity and volume. These measures are rarely compared, which is important to understand how each is affected by different LC alterations. We leveraged multimodal imaging to compare associations with GMV and glucose metabolism. We reported separately statistically robust (FWE corrected), and more exploratory results. Finally, to our knowledge, this is the first study testing interactions of LC integrity measures with astrogliosis and neurodegeneration biomarkers on GMV and FDG PET.

However, limitations should be acknowledged. The cross-sectional design precludes causal inferences. The small LC size makes volume measures sensitive to segmentation errors and partial volume effects linked to LC MRI sequence anisotropy. These measures are likely underestimated as they are inferior to the estimate that can be inferred from a previous *post mortem* study.[1] More precisely, our LC segmentations seem to be similar to a previously published template-based method,[82] but to be less extensive rostrally than a formerly published meta-mask.[83] The automatic segmentation method used was intended for the present population and was not tested for generalization on broader populations. In addition, the highly educated CU sample was relatively small, reducing statistical power. Yet, significant findings in this homogeneous group suggest stronger effects in broader populations, which warrants confirmation in further studies. The consistent spatial patterns across biomarkers and their overlap with regions known to be affected by aging and AD further support biological validity. Finally, plasma p-tau reflects both tau and amyloid pathology.[84] Here, its interactions patterns differed from those of amyloid PET, but more studies are needed to assess whether they truly reflect interactions with tau pathology.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Marine Faure, Jeanne Lepetit, Marie Saville, and the Cyceron MRI-PET staff members for help with recruitment and neuroimaging data acquisition; INSERM administrative, financial, and legal departments; INSERM Transfert (Delphine Smagghe); Aurélia Cognet and Valérie Lefranc for administrative support; the sponsor (Pole de Recherche Clinique at INSERM, Dr. Hélène Espérou); the Euclid Team (Dr. Eric Frison) for data management; and the participants of the study and their families. This work was performed on a facility of France Life Imaging network (grant ANR-11-INBS-0006). The Age-Well randomized clinical trial is part of the Medit-Ageing Project and is supported by the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696), Région Normandie (Label d'Excellence), Fondation d'Entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur, Fondation recherche Alzheimer, and Fondation Alzheimer. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale(INSERM) is the sponsor. This work was also supported by the Région Normandie through a doctoral contract "RIN 100%." Funding sources are not involved in the study design, data acquisition, data analysis, data interpretation, or manuscript writing.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest. Author disclosures are available in the supporting information.

CONSENT STATEMENT

All participants gave written informed consent prior to the examinations.

REFERENCES

1. Fernandes P, Regala J, Correia F, Gonçalves-Ferreira AJ. The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. *Surg Radiol Anat*. 2012;34:879-885. doi:10.1007/s00276-012-0979-y
2. Feinstein DL, Kalinin S, Braun D. Causes, consequences, and cures for neuroinflammation mediated via the locus coeruleus: noradrenergic signaling system. *J Neurochem*. 2016;139:154-178. doi:10.1111/jnc.13447
3. Foote SL, Freedman R, Oliver AP. Effects of putative neurotransmitters on neuronal activity in monkey auditory cortex. *Brain Res*. 1975;86:229-242. doi:10.1016/0006-8993(75)90699-X
4. Freedman R, Hoffer BJ, Woodward DJ, Puro D. Interaction of norepinephrine with cerebellor activity evoked by Mossy and climbing fibers. *Exp Neurol*. 1977;55:269-288. doi:10.1016/0014-4886(77)90175-3
5. Segal M, Bloom FE. The action of norepinephrine in the rat hippocampus. IV. The effects of locus coeruleus stimulation on evoked hippocampal unit activity. *Brain Res*. 1976;107:513-525. doi:10.1016/0006-8993(76)90141-4
6. Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ. Noradrenergic modulation of somatosensory cortical neuronal responses to iontophoretically applied putative neurotransmitters. *Exp Neurol*. 1980;69:30-49. doi:10.1016/0014-4886(80)90141-7
7. Giorgi FS, Galgani A, Puglisi-Allegra S, Limanaqi F, Busceti CL, Fornai F. Locus coeruleus and neurovascular unit: from its role in physiology to its potential role in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci Res*. 2020;98:2406-2434. doi:10.1002/jnr.24718
8. Subbarao KV, Hertz L. Stimulation of energy metabolism by α-adrenergic agonists in primary cultures of astrocytes. *J Neurosci Res*. 1991;28:399-405. doi:10.1002/jnr.490280312
9. Beal MF, Hyman BT, Koroshetz W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases ?. *Trends Neurosci*. 1993;16:125-131. doi:10.1016/0166-2236(93)90117-5
10. Marien MR, Colpaert FC, Rosenquist AC. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Res*. 2004;45:38-78. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.02.002
11. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70:960-969. doi:10.1097/NEN.0b013e318232a379
12. Jacobs HIL, Becker JA, Kwong K, et al. In vivo and neuropathology data support locus coeruleus integrity as indicator of Alzheimer's disease pathology and cognitive decline. *Sci Transl Med*. 2021;13:eabj2511. doi:10.1126/scitranslmed.abj2511
13. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2006;17:1215-1218. doi:10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7
14. Chen X, Huddleston DE, Langley J, et al. Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magn Reson Imaging*. 2014;32:1301-1306. doi:10.1016/j.mri.2014.07.003
15. Keren NI, Taheri S, Vazey EM, et al. Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *Neuroimage*. 2015;113:235-245. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.03.020
16. Liu KY, Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, et al. In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiol Aging*. 2019;74:101-111. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.014
17. Riley E, Cicero N, Swallow K, De Rosa E, Anderson A. Locus coeruleus neuromelanin accumulation and dissipation across the lifespan. *BioRxiv [Preprint]*. 2023:2023.10.17.562814. doi:10.1101/2023.10.17.562814
18. Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, et al. Age-related changes in locus ceruleus on neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 tesla. *MRMS*. 2006;5:197-200. doi:10.2463/mrms.5.197
19. de Flores R, Blanchard T, Foyard E, et al. Fully automated segmentation of the locus coeruleus: application to assess the effects of age, sex and education. *MedRxiv [Preprint]*. 2025:2025.01.08.25320149. doi:10.1101/2025.01.08.25320149
20. Betts MJ, Cardenas-Blanco A, Kanowski M, et al. Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF Aβ levels. *Alzheimers Dement*. 2019;11:281-285. doi:10.1016/j.dadm.2019.02.001
21. Lagarde J, Olivieri P, Tonietto M, et al. Combined in vivo MRI assessment of locus coeruleus and nucleus basalis of meynert integrity in amnestic Alzheimer's disease, suspected-LATE and frontotemporal dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16:97. doi:10.1186/s13195-024-01466-z
22. Olivieri P, Lagarde J, Lehericy S, et al. Early alteration of the locus coeruleus in phenotypic variants of Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6:1345-1351. doi:10.1002/acn3.50818
23. Aghakhanyan G, Galgani A, Vergallo A, et al. Brain metabolic correlates of locus coeruleus degeneration in Alzheimer's disease: a multimodal neuroimaging study. *Neurobiol Aging*. 2023;122:12-21. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2022.11.002
24. Dutt S, Li Y, Mather M, Nation DA. Brainstem volumetric integrity in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;77:1579-1594. doi:10.3233/JAD-200187
25. Liebe T, Kaufmann J, Hämmerer D, Betts M, Walter M. In vivo tractography of human locus coeruleus—relation to 7T resting state fMRI, psychological measures and single subject validity. *Mol Psychiatry*. 2022;27:4984-4993. doi:10.1038/s41380-022-01761-x

26. Zhang H, Cao Y, Ma L, Wei Y, Li H. Possible mechanisms of tau spread and toxicity in Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:707268. doi:10.3389/fcell.2021.707268
27. Bachman SL, Dahl MJ, Werkle-Bergner M, et al. Locus coeruleus MRI contrast is associated with cortical thickness in older adults. *Neurobiol Aging*. 2021;100:72-82. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.12.019
28. Elman JA, Puckett OK, Hagler DJ, et al. Associations between MRI-assessed locus coeruleus integrity and cortical gray matter microstructure. *Cereb Cortex*. 2022;32:4191-4203. doi:10.1093/cercor/bhab475
29. Engels-Domínguez N, Koops EA, Hsieh S, et al. Lower in vivo locus coeruleus integrity is associated with lower cortical thickness in older individuals with elevated Alzheimer's pathology: a cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16:129. doi:10.1186/s13195-024-01500-0
30. Engels-Domínguez N, Riphagen JM, Van Egroo M, et al. Lower locus coeruleus integrity signals elevated entorhinal tau and clinical progression in asymptomatic older individuals. *Ann Neurol*. 2024;96:650-661. doi:10.1002/ana.27022
31. Clewett DV, Lee T-H, Greening S, Ponzio A, Margalit E, Mather M. Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiol Aging*. 2016;37:117-126. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.019
32. Tang Y, Cao M, Li Y, et al. Altered structural covariance of locus coeruleus in individuals with significant memory concern and patients with mild cognitive impairment. *Cereb Cortex*. 2023;33:8523-8533. doi:10.1093/cercor/bhad137
33. Jahani I, Jahani A, Delrobaei M, Khadem A, MacIntosh BJ. Classifying cognitive impairment based on FDG-PET and combined T1-MRI and rs-fMRI: an ADNI study. *J Alzheimers Dis*. 2025;103:452-464. doi:10.1177/13872877241302493
34. Rocha A, Bellaver B, Souza DG, et al. Clozapine induces astrocyte-dependent FDG-PET hypometabolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:2251-2264. doi:10.1007/s00259-022-05682-3
35. Bartos LM, Kunte ST, Wagner S, et al. Astroglial glucose uptake determines brain FDG-PET alterations and metabolic connectivity during healthy aging in mice. *Neuroimage*. 2024;300:120860. doi:10.1016/j.neuroimage.2024.120860
36. Bonomi CG, Chiaravalloti A, Camedda R, et al. Functional correlates of microglial and astrocytic activity in symptomatic sporadic Alzheimer's disease: a CSF/18F-FDG-PET study. *Biomedicines*. 2023;11:725. doi:10.3390/biomedicines11030725
37. Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, et al. The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimers Dement*. 2018;4:714-723. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011
38. La Joie R, Perrotin A, Barré L, et al. Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and β-amyloid (Aβ) load in Alzheimer's disease dementia. *J Neurosci*. 2012;32:16265-16273. doi:10.1523/JNEUROSCI.2170-12.2012
39. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and pittsburgh compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1528-1547. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600146
40. Rabinovici GD, Furst AJ, Alkalay A, et al. Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain*. 2010;133:512-528. doi:10.1093/brain/awp326
41. Yushkevich PA, Pluta JB, Wang H, et al. Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2015;36:258-287. doi:10.1002/hbm.22627
42. Liu KY, Marijatta F, Hämmerer D, Acosta-Cabronero J, Düzel E, Howard RJ. Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:325-355. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.10.023
43. Doppler CEJ, Kinnerup MB, Brune C, et al. Regional locus coeruleus degeneration is uncoupled from noradrenergic terminal loss in Parkinson's disease. *Brain* 2021;144:2732-2744. doi:10.1093/brain/awab236
44. Dahl MJ, Mather M, Düzel S, et al. Rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. *Nat Hum Behav* 2019;3:1203-1214. doi:10.1038/s41562-019-0715-2
45. Drzezga A, Becker JA, Van Dijk KRA, et al. Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain* 2011;134:1635-1646. doi:10.1093/brain/awr066
46. De Santi S, De Leon MJ, Rusinek H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001;22:529-539. doi:10.1016/S0197-4580(01)00230-5
47. Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, et al. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;44:288-291. doi:10.1002/ana.410440226
48. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
49. Segobin S, La Joie R, Ritz L, et al. FDG-PET contributions to the pathophysiology of memory impairment. *Neuropsychol Rev* 2015;25:326-355. doi:10.1007/s11065-015-9297-6
50. Andersen KB, Hansen AK, Knudsen K, et al. Healthy brain aging assessed with [18F]FDG and [11C]UCB-J PET. *Nucl Med Biol* 2022;112-113:52-58. doi:10.1016/j.nucmedbio.2022.06.007
51. Jacobs HIL, Müller-Ehrenberg L, Priovoulos N, Roebroeck A. Curvilinear locus coeruleus functional connectivity trajectories over the adult lifespan: a 7T MRI study. *Neurobiol Aging* 2018;69:167-176. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.021
52. Song I, Neal J, Lee T-H. Age-Related intrinsic functional connectivity changes of locus coeruleus from childhood to older adults. *Brain Sci* 2021;11:1485. doi:10.3390/brainsci11111485
53. Youn W, Yun M, Lee CJ, Schöll M. Cautions on utilizing plasma GFAP level as a biomarker for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener* 2025;20:54. doi:10.1186/s13024-025-00846-9
54. Oe Y, Wang X, Patriarchi T, et al. Distinct temporal integration of noradrenaline signaling by astrocytic second messengers during vigilance. *Nat Commun* 2020;11:471. doi:10.1038/s41467-020-14378-x
55. Gao V, Suzuki A, Magistretti PJ, et al. Astrocytic β_2 -adrenergic receptors mediate hippocampal long-term memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:8526-8531. doi:10.1073/pnas.1605063113
56. Quach TT, Rose C, Schwartz JC. [3 h]glycogen hydrolysis in brain slices: responses to neurotransmitters and modulation of noradrenaline receptors. *J Neurochem* 1978;30:1335-1341. doi:10.1111/j.1471-4159.1978.tb10464.x
57. Gryglewski G, Seiger R, James GM, et al. Spatial analysis and high resolution mapping of the human whole-brain transcriptome for integrative analysis in neuroimaging. *Neuroimage* 2018;176:259-267. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.04.068
58. Kelly L, Seifi M, Ma R, et al. Identification of intraneuronal amyloid beta oligomers in locus coeruleus neurons of Alzheimer's patients and their potential impact on inhibitory neurotransmitter receptors and neuronal excitability. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2021;47:488-505. doi:10.1111/nan.12674
59. Husari KS, Solnes L, Cervenka MC, et al. EEG correlates of qualitative hypermetabolic FDG-PET in patients with neurologic disorders. *Neurol Clin Pract* 2023;13:e200135. doi:10.1212/CPJ.0000000000200135
60. Xiang X, Wind K, Wiedemann T, et al. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. *Sci Transl Med* 2021;13:eabe5640. doi:10.1126/scitranslmed.abe5640
61. Matchett BJ, Grinberg LT, Theofilas P, Murray ME. The mechanistic link between selective vulnerability of the locus coeruleus

and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2021;141:631-650. doi:10.1007/s00401-020-02248-1
62. Gutiérrez IL, Dello Russo C, Novellino F, et al. Noradrenaline in Alzheimer's disease: a new potential therapeutic target. *Int J Mol Sci* 2022;23:6143. doi:10.3390/ijms23116143
63. Jeong J-H, Kim DK, Chung S, Han JW, Han J, Mook-Jung I. Long-term exposure to excessive norepinephrine in the brain induces tau aggregation, neuronal death, and cognitive deficits in early tau transgenic mice. *Aging Cell* 2025;24:e14420. doi:10.1111/acel.14420
64. Merezhko M, Uronen R-L, Huttunen HJ. The cell biology of tau secretion. *Front Mol Neurosci* 2020;13:569818. doi:10.3389/fnmol.2020.569818
65. Iannitelli AF, Weinshenker D. Riddles in the dark: decoding the relationship between neuromelanin and neurodegeneration in locus coeruleus neurons. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;152:105287. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105287
66. Wimalasena K, Adetuyi O, Eldani M. Metabolic energy decline coupled dysregulation of catecholamine metabolism in physiologically highly active neurons: implications for selective neuronal death in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2024;16:1339295. doi:10.3389/fnagi.2024.1339295
67. Manaye KF, McIntire DD, Mann DMA, German DC. Locus coeruleus cell loss in the aging human brain: a non-random process. *J Comp Neurol* 1995;358:79-87. doi:10.1002/cne.903580105
68. Beardmore R, Hou R, Darekar A, Holmes C, Boche D. The locus coeruleus in aging and Alzheimer's disease: a postmortem and brain imaging review. *JAD* 2021;83:5-22. doi:10.3233/JAD-210191
69. Zucca FA, Bellei C, Giannelli S, et al. Neuromelanin and iron in human locus coeruleus and substantia nigra during aging: consequences for neuronal vulnerability. *J Neural Transm* 2006;113:757-767. doi:10.1007/s00702-006-0453-2
70. Carballo-Carbajal I, Laguna A, Romero-Giménez J, et al. Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis. *Nat Commun* 2019;10:973. doi:10.1038/s41467-019-08858-y
71. Gannon M, Wang Q. Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: low norepinephrine input is not always to blame. *Brain Res* 2019;1702:12-16. doi:10.1016/j.brainres.2018.01.001
72. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:403-450. doi:10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709
73. Elman JA, Panizzon MS, Hagler DJ, et al. Task-evoked pupil dilation and BOLD variance as indicators of locus coeruleus dysfunction. *Cortex* 2017;97:60-69. doi:10.1016/j.cortex.2017.09.025
74. Priovoulos N, van Boxel SCJ, Jacobs HIL, et al. Unraveling the contributions to the neuromelanin-MRI contrast. *Brain Struct Funct* 2020;225:2757-2774. doi:10.1007/s00429-020-02153-z
75. Watanabe T, Tan Z, Wang X, Martinez-Hernandez A, Frahm J. Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. *Brain Struct Funct* 2019;224:1609-1625. doi:10.1007/s00429-019-01858-0
76. Trujillo P, Petersen KJ, Cronin MJ, et al. Quantitative magnetization transfer imaging of the human locus coeruleus. *Neuroimage* 2019;200:191-198. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.06.049
77. Trujillo P, Summers PE, Ferrari E, et al. Contrast mechanisms associated with neuromelanin-MRI. *Magn Reson Med* 2017;78:1790-1800. doi:10.1002/mrm.26584
78. Gilvesy A, Husen E, Magloczky Z, et al. Spatiotemporal characterization of cellular tau pathology in the human locus coeruleus–pericoerulear complex by three-dimensional imaging. *Acta Neuropathol* 2022;144:651-676. doi:10.1007/s00401-022-02477-6
79. Hämmerer D, Callaghan MF, Hopkins A, et al. Locus coeruleus integrity in old age is selectively related to memories linked with salient negative events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:2228-2233. doi:10.1073/pnas.1712268115
80. Beardmore R, Durkin M, Zayee-Mellick F, et al. Changes in the locus coeruleus during the course of Alzheimer's disease and their relationship to cortical pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2024;50:e12965. doi:10.1111/nan.12965
81. Chen X, Huddleston DE, Langley J, et al. Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magn Reson Imaging* 2014;32:1301-1306. doi:10.1016/j.mri.2014.07.003
82. Betts MJ, Cardenas-Blanco A, Kanowski M, Jessen F, Düzel E. In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *Neuroimage* 2017;163:150-159. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.09.042
83. Dahl MJ, Mather M, Werkle-Bergner M, et al. Locus coeruleus integrity is related to tau burden and memory loss in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2022;112:39-54. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2021.11.006
84. Teunissen CE, Kolster R, Triana-Baltzer G, Janelidze S, Zetterberg H, Kolb HC. Plasma p-tau immunoassays in clinical research for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2025;21:e14397. doi:10.1002/alz.14397

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Foyard E, Blanchard T, Landeau B, et al. Altered locus coeruleus links to atrophy and hypometabolism in individuals with high Alzheimer's disease biomarkers. *Alzheimer's Dement*. 2026;22:e71212. https://doi.org/10.1002/alz.71212

APPENDIX: MEMBERS OF THE MEDIT-AGEING RESEARCH GROUP

Name	First name	Degree	Country	City	Organization name	E-mail
Champetier	Pierre	MSc	France	Caen	U1077 - INSERM	champetier@cyceron.fr
Chauveau	Léa	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	leachauveau@yahoo.com / chauveau@cyceron.fr
Chételat	Gaël	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	chetelat@cyceron.fr
Chocat	Anne	MD	France	Caen	UA20 - INSERM	annechocat@orange.fr
Collette	Fabienne	PhD	Belgium	Liege	UNIVERSITE DE LIEGE	f.collette@uliege.be
Czajko	Sebastien	MSc	France	Lyon	U1028 - INSERM	sebastien.czajko@inserm.fr
Dautricourt	Sophie	MD,PhD	France	Caen/Lyon	UA20 - INSERM	dautricourt@cyceron.fr / sophie.dautricourt@gmail.com
De Flores	Robin	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	deflores@cyceron.fr
De La Sayette	Vincent	MD, PhD	France	Caen	CHU CAEN	delasayette-v@chu-caen.fr
Delarue	Marion	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	delarue@cyceron.fr
Espérou	Hélène	MD	France	Paris	PRC Inserm	helene.esperou@inserm.fr
Fauvel	Séverine	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	sfauvel@cyceron.fr
Felisatti	Francesca	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	felisatti@cyceron.fr
Frison	Eric	MD, PhD	France	Bordeaux	EUCLID/F-CRIN clinical trials platform	Eric.Frison@isped.u-bordeaux2.fr / eric.frison@u-bordeaux.fr
Gonneaud	Julie	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	gonneaud@cyceron.fr
Haudry	Sacha	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	sacha.haudry@gmail.com / shaudry@cyceron.fr
Hamel	Anaïs	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	hamel@cyceron.fr
Hébert	Oriane	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	ohebert@cyceron.fr
Klimecki	Olga	PhD	Switzerland	Geneva	UNIVERSITE DE GENEVE	Olga.Klimecki@unige.ch
Kuhn	Elizabeth	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	kuhn@cyceron.fr
Landeau	Brigitte	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	landeau@cyceron.fr
Lefranc	Valérie	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	lefranc@cyceron.fr
Lehodey	Asrar	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	lehodey@cyceron.fr
Lutz	Antoine	PhD	France	Lyon	U1028 - INSERM	antoine.lutz@inserm.fr
Marchant	Natalie	PhD	United-Kingdom	London	University College London	n.marchant@ucl.ac.uk
Mezenge	Florence	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	mezenge@cyceron.fr
Ourry	Valentin	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	ourry@cyceron.fr
Palix	Cassandre	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	palix@cyceron.fr
Poisnel	Géraldine	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	poisnel@cyceron.fr
Rauchs	Géraldine	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	rauchs@cyceron.fr
Salmon	Eric	MD, PhD	Belgium	Liege	UNIVERSITE DE LIEGE	eric.salmon@uliege.be
Touron	Edelweiss	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	touron@cyceron.fr
Turpin	Anne-Laure	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	turpin@cyceron.fr
Vuilleumier	Patrik	MD	Switzerland	Geneve	UNIVERSITE DE GENEVE	patrik.vuilleumier@unige.ch
Wirth	Miranka	PhD	Germany	Dresden	German Center for Neurodegenerative Diseases	miranka.wirth@dzne.de

SUPPLEMENTARIES

Supplementary methods:

LC integrity measures

The LC were automatically segmented using a novel method taking advantage of "Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields" (ASHS), an automatic segmentation algorithm initially developed for hippocampal subfields segmentation (Yushkevich et al., 2015). First, the LC of 30 randomly chosen subjects were manually segmented in LC-MRI native space by a single rater (TB). Based on previous publications, the uppermost LC slice in the axial plane was identified immediately following the lower boundary of the interpeduncular fossa at the level of the inferior colliculus. The LC segmentation consisted in manual delineation of the hyperintense voxels adjacent to the 4rth ventricle and proceeded from the dorsal to ventral direction within the axial plane, usually extending to the lowest slices of the 4th ventricle, which are anatomically located at the level of the superior cerebellar peduncle (Betts et al., 2017; Priovoulos et al., 2018). Then, these manual segmentations were used for training ASHS to generate a new ASHS-LC atlas.

ASHS-LC accuracy was assessed using five-fold cross-validation and showed a high overlap with manual segmentation (Dice coefficient = 0.83). For both intensity and volume, automatic (ASHS) and manual segmentations were then compared by: (i) computing intraclass correlation coefficients [two-way random effects, absolute agreement, single measurement; ICC(2,1)], and (ii) performing paired t-tests. ICC results indicated excellent reliability for intensity (ICC = 0.99), while reliability for volume was lower (ICC = 0.43). It is worth noting that ICC(2,1) evaluates absolute agreement, which is a stringent metric due to its generalizability requirements. When using the consistency-based model ICC(3,1), reliability for volume improved (ICC = 0.64), indicating good agreement overall. Paired t-tests revealed significant differences between ASHS and manual segmentations for both intensity and volume ($p < 0.001$ in each case). The effect size was negligible for intensity (mean difference = –2.77, Cohen's d = –0.02), but large for volume (mean difference = 3.79 mm^3, Cohen's d = 0.99), with ASHS slightly overestimating intensity and underestimating volume. Additionally, ASHS and manual measures were significantly correlated for both intensity ($\beta = 0.99$, $p < 0.001$) and volume ($\beta = 0.70$, $p < 0.001$).

Finally, ASHS-LC was applied to the full sample (n = 101). All resulting segmentations were visually inspected, and 6 required manual corrections.

To further validate the ASHS-LC method, and following the well-established approach of Betts et al. (Betts et al., 2017), a study-specific template was generated from the 101 LC-MRI scans using the ANTs buildtemplateparallel command. Briefly, simultaneous co-registrations of all individual 3D images were performed using a cross-correlation similarity metric within a greedy diffeomorphic (SyN-GR) framework. Optimisation proceeded over three resolution levels, with a maximum of 90 iterations at the coarsest scale, 30 at the intermediate scale, and 90 at full resolution. The template update gradient step size was set to 0.1. Initial alignment was achieved through rigid-body registration, followed by eight full iterations of the non-linear multi-resolution procedure to ensure convergence. The resulting population template was generated by composing the estimated transformations and resampling all input images into the evolving group-average space. The LC was manually delineated in the template space, and the resulting region of interest (ROI) was warped to each individual subject using the WarpImageMultiTransform command. Warped masks were thresholded at 0.9 and used to extract mean LC signal intensity from the corresponding LC-MRI scans.

Intensity measures derived from manual segmentations (atlas set: n = 30) and ASHS-generated segmentations (atlas set: n = 30; analysis set: n = 71) were compared with those obtained using the template-based approach. Comparisons were performed by: (i) calculating intraclass correlation coefficients [two-way random effects, absolute agreement, single measurement; ICC(2,1)]; (ii) conducting Pearson correlations; (iii) performing paired t-tests; and (iv) generating Bland–Altman plots to assess agreement across methods.

Excellent agreement was found in all comparisons, with ICCs of 0.99 for Manual vs. Template (atlas set) and ASHS vs. Template (atlas set and analysis set). Template-based intensity estimates were strongly correlated with those from both manual and ASHS segmentations ($r^2 = 0.99$, $p < 0.001$ in all cases; see Supplementary figure 1 (A)). Paired t-tests indicated small but significant differences between the template method and the manual ($p = 0.003$) and ASHS segmentations (atlas set: $p = 0.08$; analysis set: $p < 0.001$), with the template measures being slightly higher (Supplementary figure 1 (B)). However, these differences were negligible (Manual: mean difference = –4.90, Cohen's d = –0.04; ASHS atlas set: mean difference = –2.13, Cohen's d = –0.02; ASHS analysis set: mean difference = –3.39, Cohen's d = –0.04).

These results show strong consistency among manual, ASHS-LC, and template-based intensity estimates, confirming the validity of the ASHS-LC approach.

Additional analyses:

In order to assess robustness of our results, we performed additional analyses: with no covariates, including data from the atlas set, removing outliers on AD biomarkers, adding APOE4 status as an additional covariate, as well as testing for negative associations and interactions. A slight positive association between LC volume and FDG-PET was observed in the left inferior frontal cortex when data from the atlas set was included in the model (Supplementary figure 5).

Removing the outlier on plasma p-tau231 from the model resulted in a more positive interaction between LC volume and plasma p-tau231 on T1-weighted MRI (Supplementary figure 7), as well as on FDG-PET, in particular in the frontal cortex. This subject has a high plasma p-tau231 level despite a preserved LC volume (Supplementary figure 2 (D)), and presented a broad atrophy pattern, involving mainly the frontal and occipital lobes, as well as the temporopolar area, while the cingulum and the hippocampus were preserved. They were amyloid negative. Their atrophy pattern resembles what was reported in Lewy body dementia (Oppedal et al., 2019), a pathology in which high plasma p-tau231 levels were also observed (Durcan et al., 2025). The high LC volume might thus have conferred to this subject resilience to Lewy body pathology, allowing them to maintain cognitive functions. However, in the absence of alpha-synuclein biomarker, this hypothesis remains speculative. In the frontal lobe, the atrophy resulted in a lower FDG-PET signal in voxels corresponding to the superficial layers of the cortex of less atrophied subjects. Conversely, FDG-PET signal was higher in deeper voxels, in comparison with other subjects. When this outlier was included in the analysis, interaction between LC volume and p-tau231 on FDG-PET was decreased in the more superficial voxels, indicating that this effect is an artefact due to the atrophy. The hypermetabolism of this subject in deeper layers may be a compensatory mechanism favored by the preserved LC volume. (Supplementary figure 11).

Adding the outlier on plasma NfL level strongly shifted the interaction pattern between LC intensity and NfL on FDG-PET toward positive values, without changing its spatial distribution (the right frontal region was still the region in which the more positive interactions were found, etc). Conversely, adding this outlier also resulted in a more negative interaction between LC volume and NfL on FDG-PET, in particular in the frontal cortex.

This outlier is a subject with a high plasma NfL level and a low LC volume, despite a LC intensity above the mean and a high glucose metabolism in the whole brain (Supplementary figure 2 (E) (F) and 3 (E)). This amyloid negative subject presented a congenital arachnoid cyst near the cerebellum, which was surgically removed the year preceding the measure. This intervention may have increased NfL level. However, it should be noted that this participant already had a high NfL level before the surgical intervention (even though 2 folds lower than afterwards). This subject also had a high white matter hyperintensity burden. Thus, a preserved LC intensity may allow them to maintain neuronal activity despite axonal damage, affecting also LC volume. (Supplementary figure 12).

Furthermore, removing the outlier on GFAP from the analysis resulted in a reduced interaction between GFAP and LC intensity on T1-weighted MRI and FDG-PET, in the right frontal lobe. This subject was diagnosed with Alzheimer's disease after the end of the study, and their high GFAP level and low LC intensity thus corresponds to pre-clinical AD alterations, which may have exacerbated frontal hypometabolism and atrophy (either linked with aging or pre-clinical AD). (Supplementary figures 9 and 13).

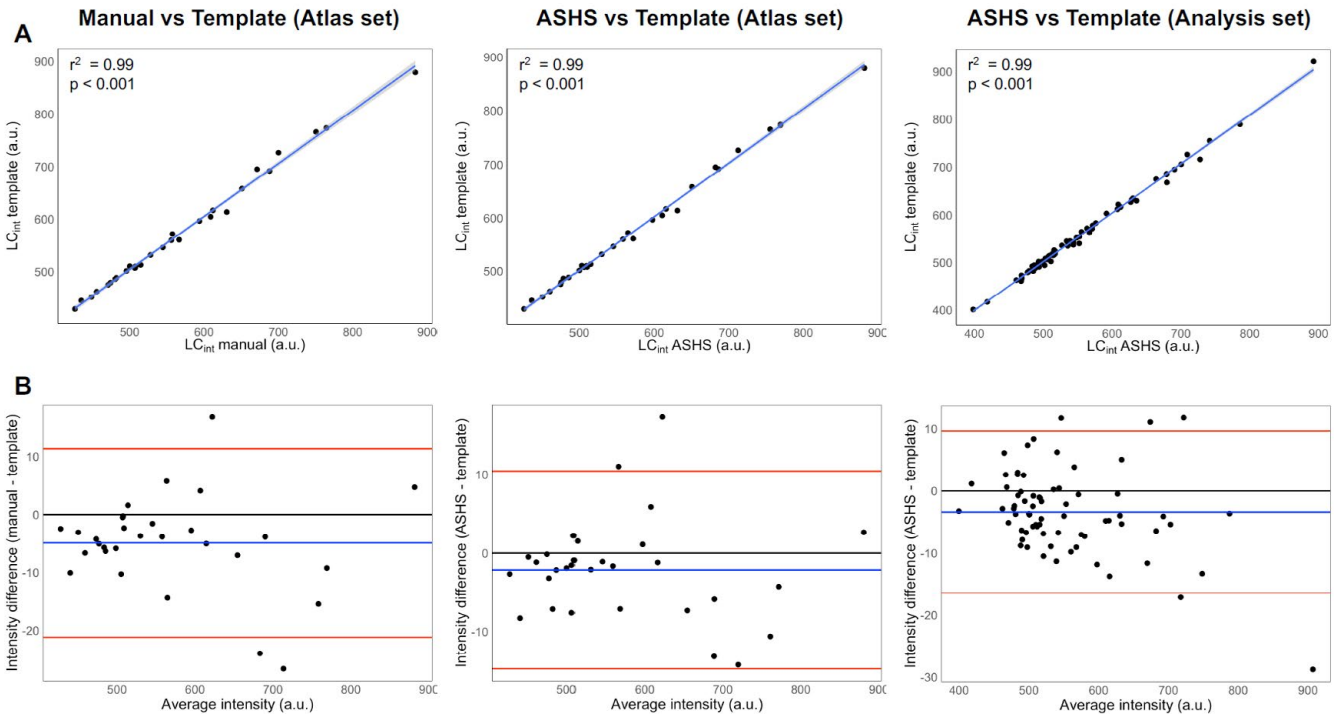
Otherwise, similar interaction patterns were obtained when covariates were removed from the model, manually segmented subjects added, outliers on PET and plasma biomarkers excluded and APOE4 status added as an additional covariate (Supplementary figures 4-13).

A significant negative association between LC intensity and FDG-PET was found in small areas of the right precentral gyrus, right posterior transverse temporal area and the bilateral perirhinal cortex. A negative interaction between LC intensity and amyloid PET on T1-weighted MRI was found, such that the association between LC intensity and T1-weighted MRI in the right perirhinal cortex and insula was more negative for higher amyloid PET loads. There was also a negative interaction between plasma GFAP and LC volume on T1-weighted MRI such that the slope of the association between LC volume and T1-weghted MRI was more negative in the bilateral caudate nuclei and putamina for higher GFAP levels. Finally, plasma p-tau231 negatively modulated the association between LC volume and FDG-PET such that it was more negative in the superior and middle temporal gyri for higher p-tau231 levels. No other significant negative associations or interactions involving LC intensity and volume were found. (Supplementary figure 14-16).

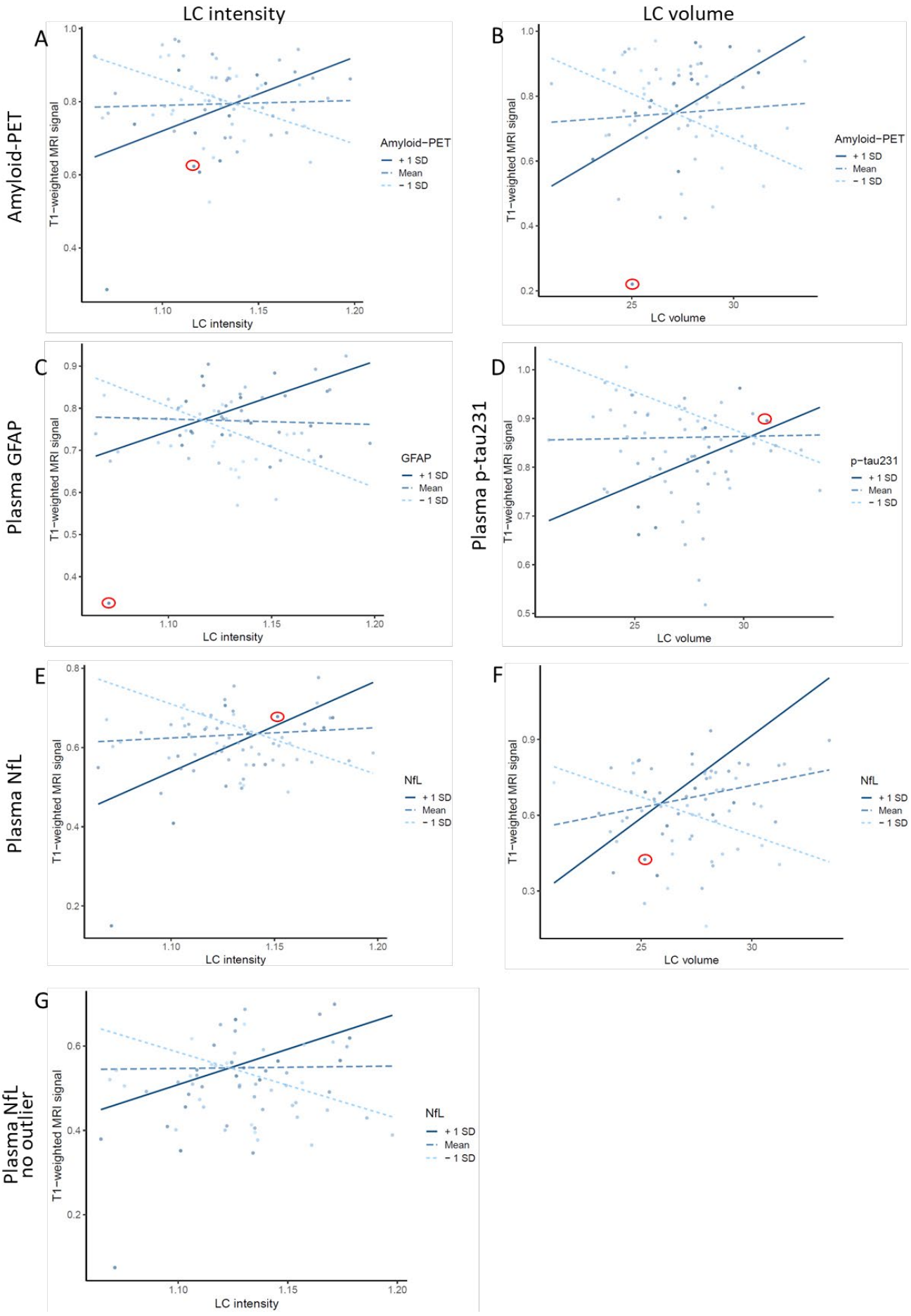
No significant positive association was found between AD biomarkers and T1-weighted MRI. However, there was a negative association between amyloid PET and T1-weighted MRI in the right middle frontal area, perirhinal cortex, and in the bilateral insulae and entorhinal cortex. Similarly, there was a negative association between plasma p-tau231 and T1-weighted MRI in the bilateral superior frontal gyri, anterior prefrontal cortex and orbital areas, and in the right post-central gyrus, supramarginal gyrus, Broca's area and orbitofrontal cortex. Furthermore, there was a negative association between plasma NfL and T1-weighted MRI in the right anterior prefrontal cortex. There was no association between plasma GFAP and T1-weighted MRI.

There was a positive association between plasma p-tau231 and FDG-PET in the right posterior middle frontal gyrus, bilateral peristriate areas and the left anterior prefrontal cortex. No other significant positive association between AD biomarkers and FDG-PET was found. Conversely, there was a negative association between amyloid PET and FDG-PET in the bilateral caudate nuclei. In addition, there was a negative association between plasma p-tau231 and FDG-PET in the bilateral superior frontal gyri. There was also a negative association between plasma NfL and FDG-PET in the bilateral superior and middle frontal gyri, and in the right supramarginal gyrus and anterior prefrontal cortex. Finally, there was a negative association between plasma GFAP and FDG-PET in the bilateral medial prefrontal cortex and the right anterior prefrontal cortex.

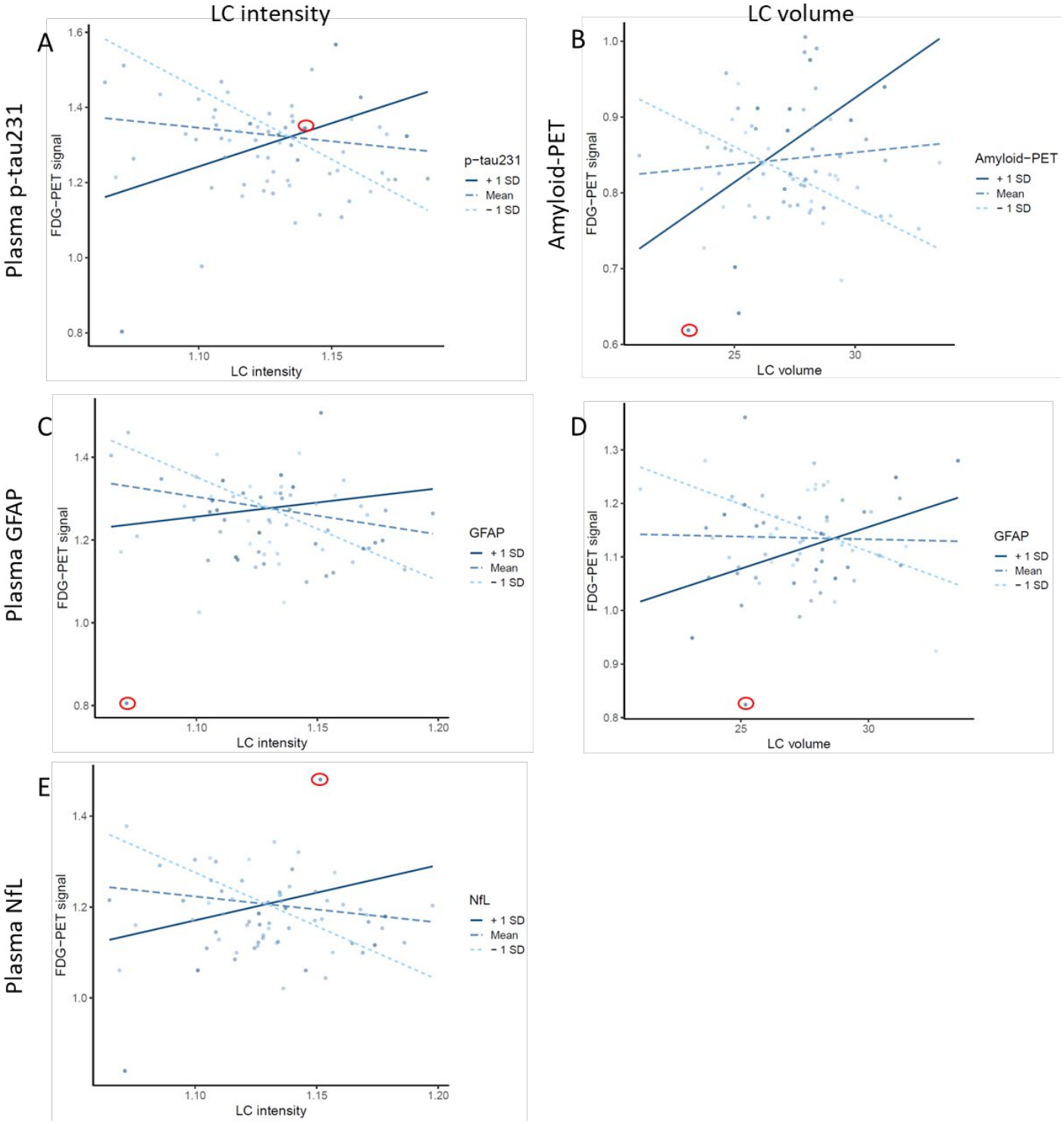
Supplementary figures



<u>Supplementary figure 1:</u> Comparison between manual, ASHS and template-based segmentations. (A) Correlations between raw manual, ASHS and template-based segmentation for intensity. (B) Bland-Altman plots for raw intensity. The x-axis represents the average of the two measurements and the y-axis represents the difference between the two measurements (e. g. manual - template). The black line indicates the origin 0 of the y-axis, the blue line represents the mean of the differences between the two methods (i.e., the bias) and the red line represent the 95% confidence intervals.

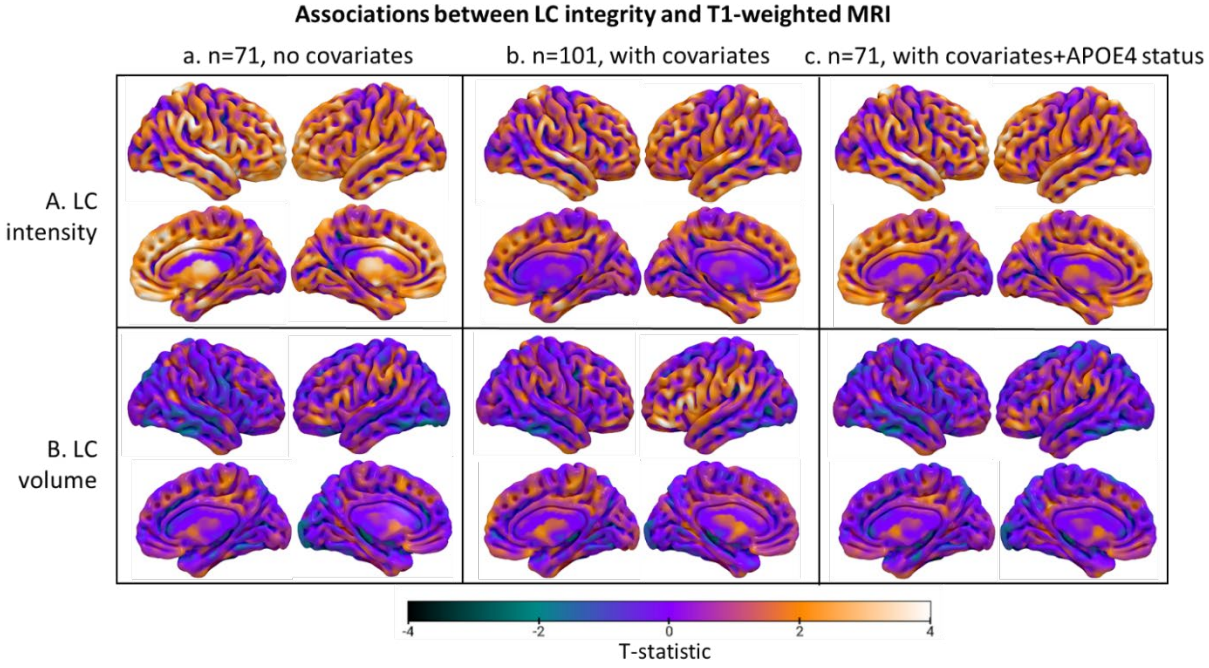

LC intensity
LC volume
A
B
C
D
E
F
G
Amyloid-PET
Plasma GFAP
Plasma p-tau231
Plasma NfL
Plasma NfL no outlier
T1-weighted MRI signal
LC intensity
LC volume
Amyloid-PET
GFAP
p-tau231
NfL
+ 1 SD
Mean
- 1 SD

<u>Supplementary figure 2:</u> Additional information on interactions between LC intensity or volume and AD biomarkers on T1-weighted MRI in CU older adults. The y axis represents the mean of the T1-weighted signal extracted from regions of significant interaction between (A) (C) (E) (G) LC intensity or (B) (D) (F) LC volume and AD biomarkers. The x axis represents (A) (C) (E) (G) LC intensity or (B) (D) (F) LC volume. The dot corresponding to the outlier on (A) (B) amyloid PET SUVR, (C) plasma GFAP level (D) plasma p-tau231 level, or (E) (F) plasma NfL level is circled in red. Lines corresponding to linear regression slopes at median (dashed lines), one standard deviation above (plain line) and below (dotted line) the median of AD biomarkers levels were drawn for visualisation purposes, but analyses were conducted continuously. (A) (B) (C) (E) (F) n=71. (D) n=67 (four missing measures). (G) n=70 (one outlier on NfL level excluded).

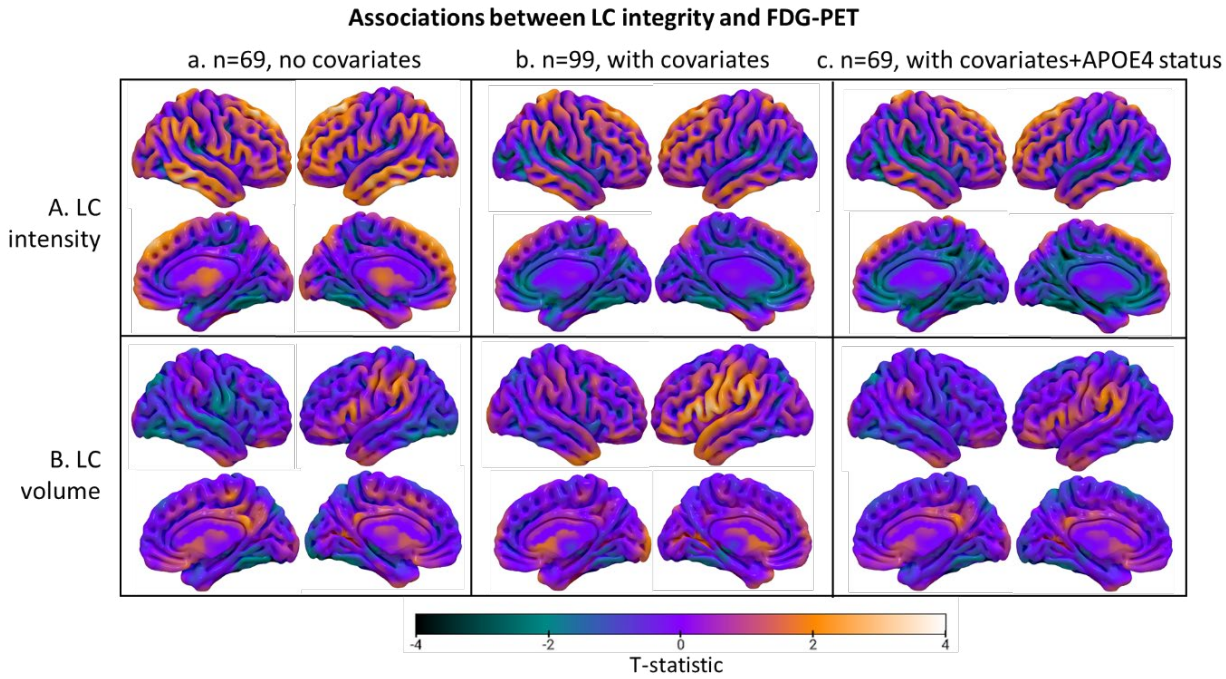


<u>Supplementary figure 3:</u> Additional information on interactions between LC intensity or volume and AD biomarkers on FDG-PET in CU older adults. The y axis represents the mean of the FDG-PET signal extracted from regions of significant interaction between (A) (C) (E) LC intensity or (B) (D) LC volume and AD biomarkers. The x axis represents (A) (C) (E) LC intensity or (B) (D) LC volume. The dot corresponding to the

outlier on (A) plasma p-tau231 level, (B) amyloid PET SUVR, (C) (D) plasma GFAP level, or (E) plasma NfL level is circled in red. Lines corresponding to regression slopes at median (dashed lines), one standard deviation above (plain line) and below (dotted line) the median of AD biomarkers levels were drawn for visualisation purposes, but analyses were conducted continuously. (A) n=65 (four missing measures). (B) (C) (D) (E) n=69.

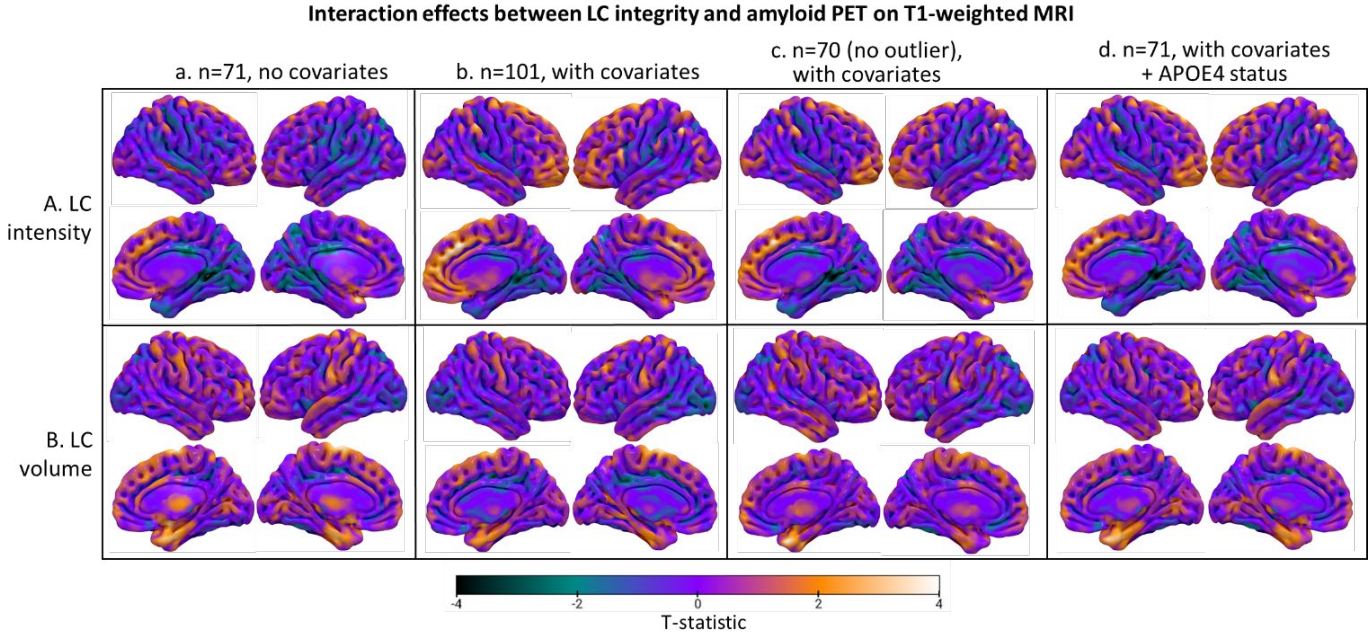


<u>Supplementary figure 4:</u> Association between LC intensity or volume and T1-weighted MRI in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Association between LC intensity and T1-weighted MRI. (B) Association between LC volume and T1-weighted MRI. (a) (c) n=71. (b) n=101 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (a) No covariates were included in the model. (b) Corrected for age, sex, level of education and experimental group. (c) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.

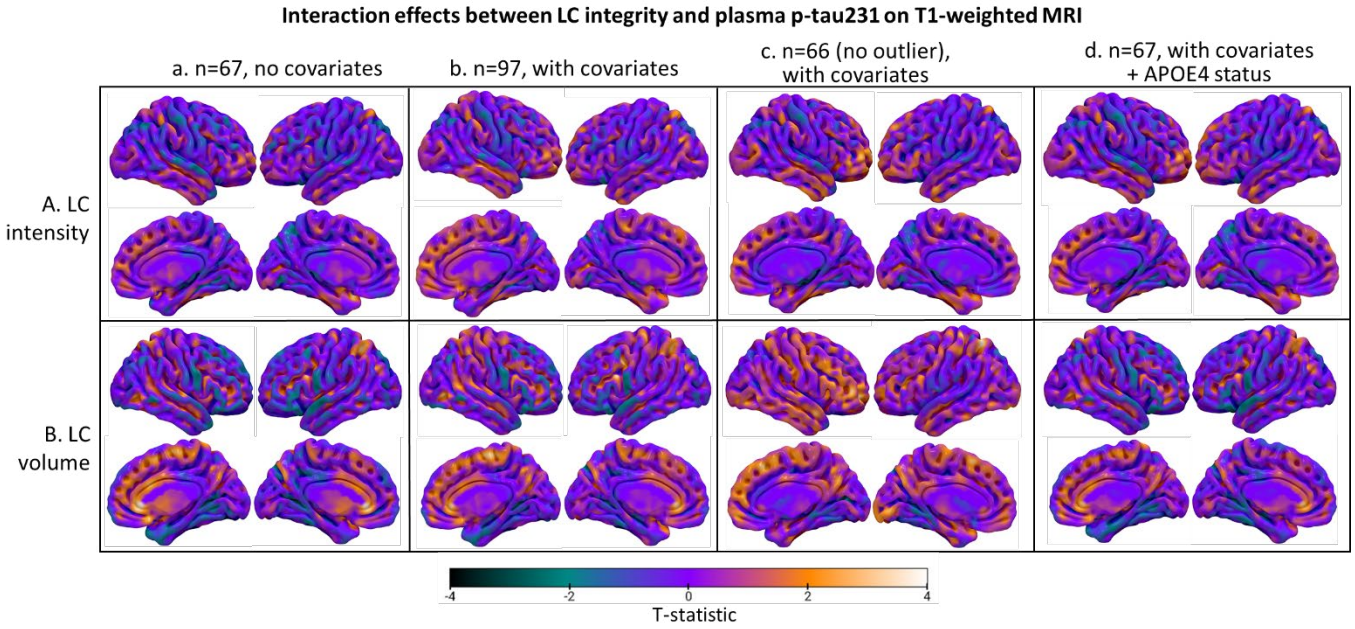


<u>Supplementary figure 5:</u> Association between LC intensity or volume and FDG-PET in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Association between LC intensity and FDG-PET. (B) Association between LC volume and FDG-PET. (a) (c) n=69. (b) n=99 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (a) No covariates were included in the model. (b) Corrected for age, sex, level of education and experimental group. (c) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and APOE4 status.

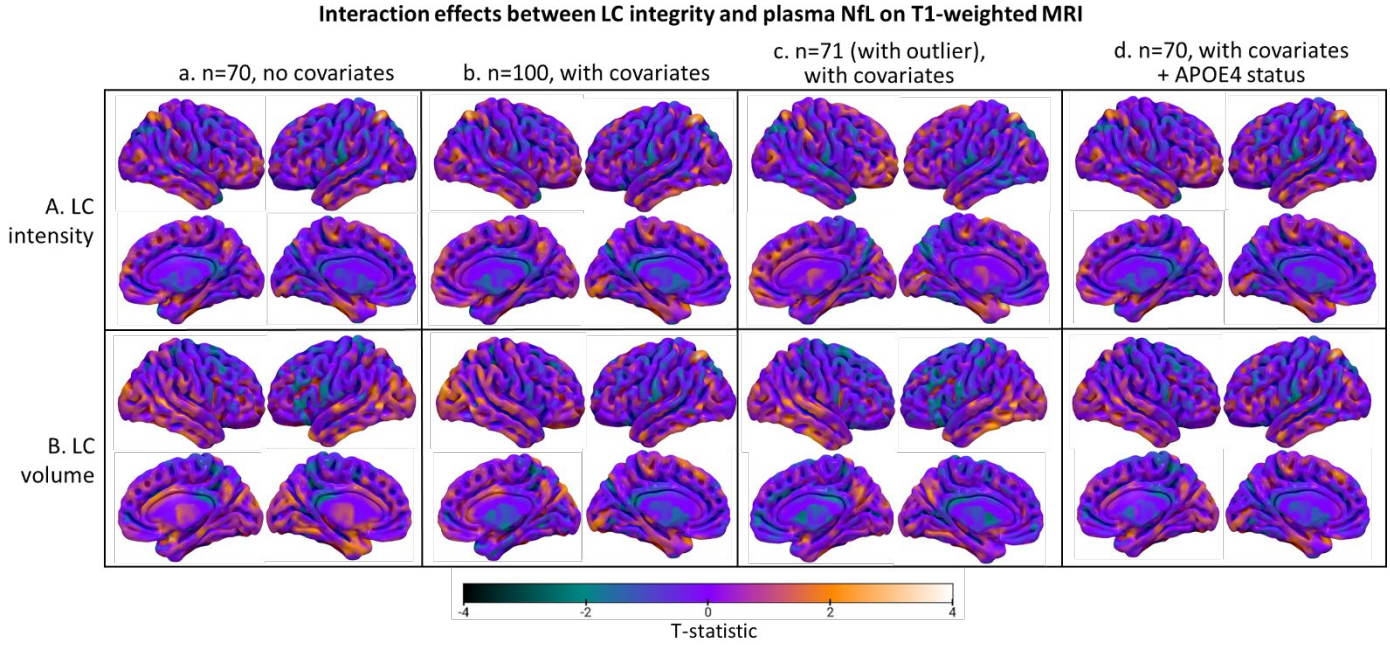
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.



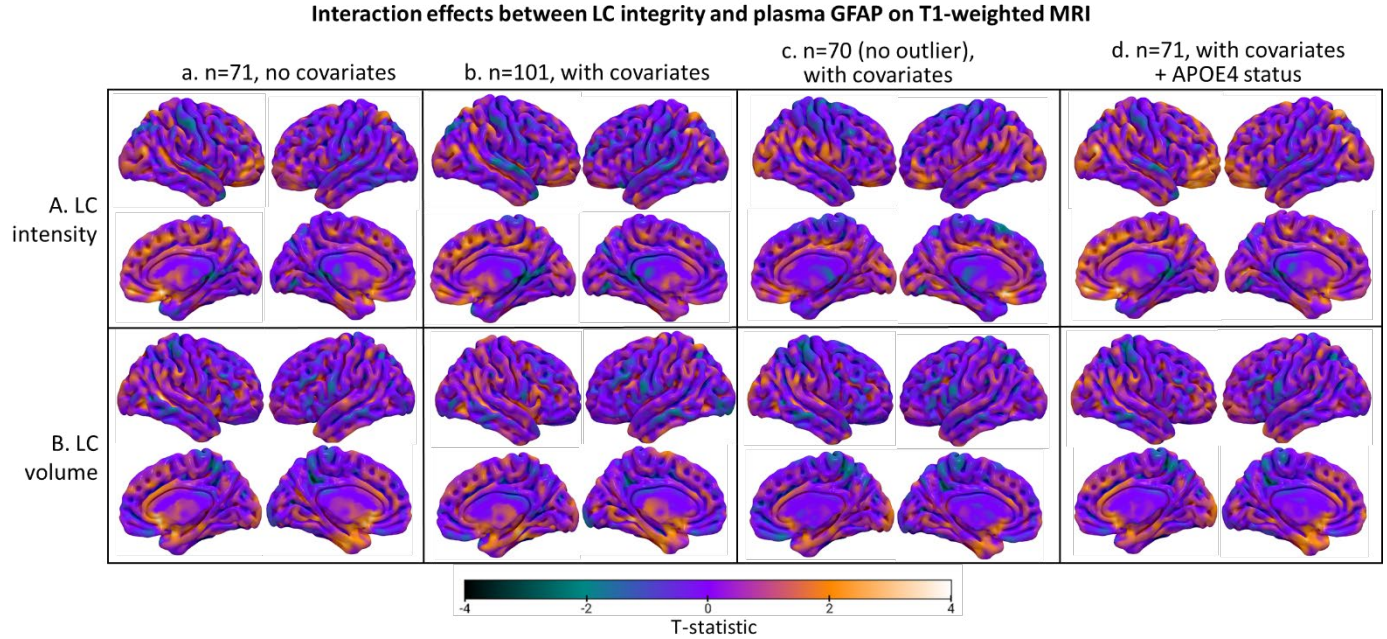
<u>Supplementary figure 6:</u> Interaction between LC intensity or volume and amyloid PET on T1-weighted MRI in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Interaction between LC intensity and amyloid PET on T1-weighted MRI. (B) Interaction between LC volume and amyloid PET on T1-weighted MRI. (a) (d) n=71. (b) n=101 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (c) n=70 (one outlier on amyloid PET excluded). (a) No covariates were included in the model. (b) (c) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions. (d) Corrected for age, sex, level of education, experimental group, delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.



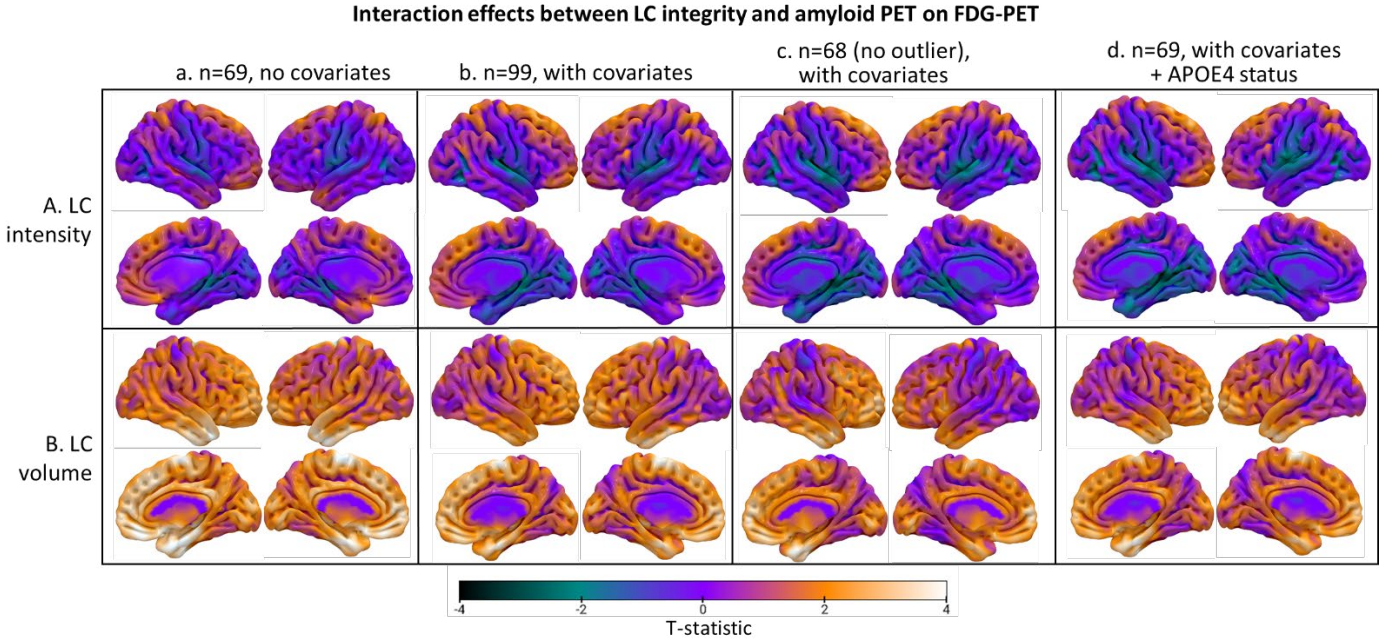
<u>Supplementary figure 7:</u> Interaction between LC intensity or volume and plasma p-tau231 on T1-weighted MRI in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Interaction between LC intensity and plasma p-tau231 on T1-weighted MRI. (B) Interaction between LC volume and plasma p-tau231 on T1-weighted MRI. (a) (d) n=67. (b) n=97 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (c) n=66 (one outlier on p-tau231 excluded). (a) No covariates were included in the model. (b) (c) Corrected for age, sex, level of education and experimental group. (d) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.



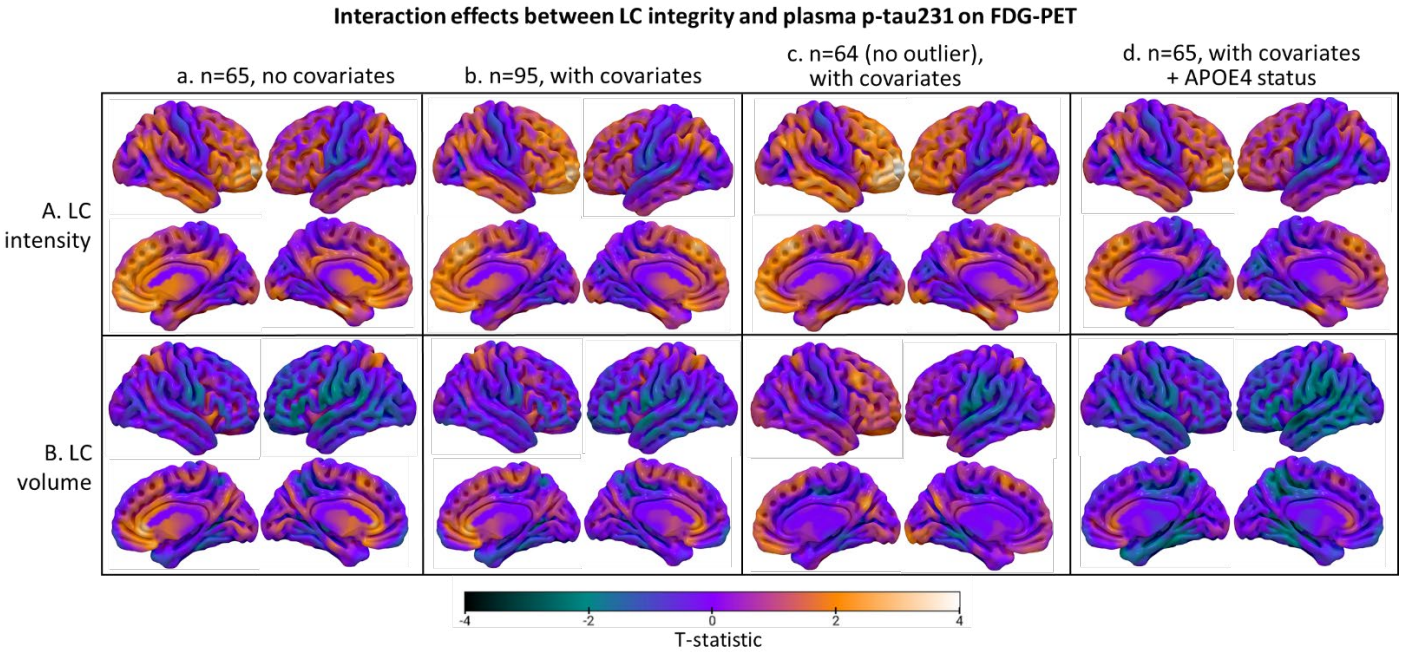
<u>Supplementary figure 8:</u> Interaction between LC intensity or volume and plasma NfL on T1-weighted MRI in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Interaction between LC intensity and plasma NfL on T1-weighted MRI. (B) Interaction between LC volume and plasma NfL on T1-weighted MRI. (a) (d) n=70. (b) n=100 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (c) n=71 (one outlier on NfL included). (a) No covariates were included in the model. (b) (c) Corrected for age, sex, level of education and experimental group. (d) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.



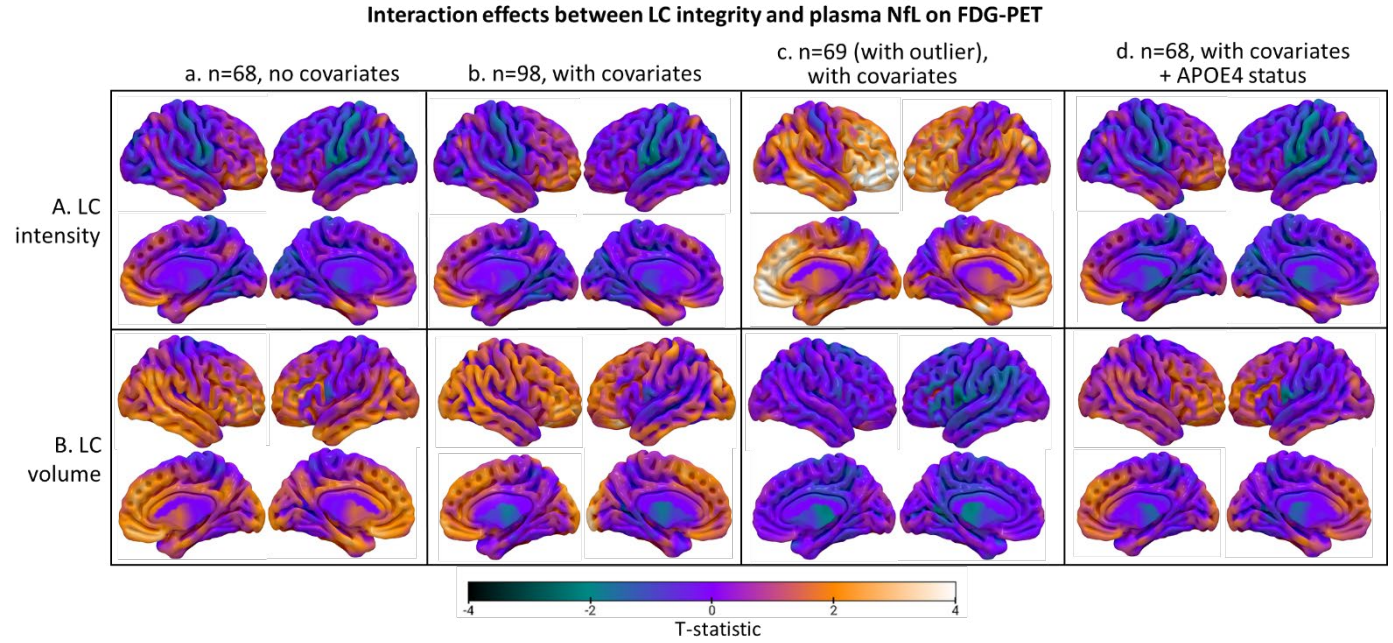
<u>Supplementary figure 9:</u> Interaction between LC intensity or volume and plasma GFAP on T1-weighted MRI in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Interaction between LC intensity and plasma GFAP on T1-weighted MRI. (B) Interaction between LC volume and plasma GFAP on T1-weighted MRI. (a) (d) n=71. (b) n=101 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (c) n=70 (one outlier on GFAP excluded). (a) No covariates were included in the model. (b) (c) Corrected for age, sex, level of education and experimental group. (d) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.



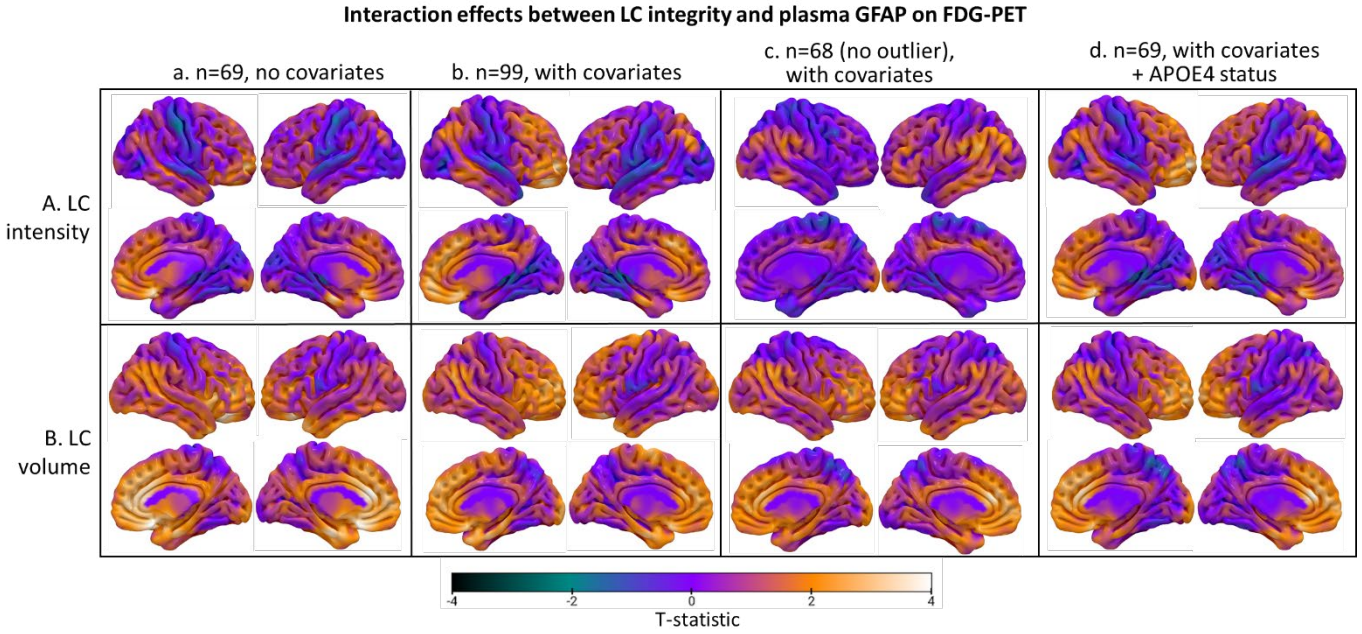
<u>Supplementary figure 10:</u> Interaction between LC intensity or volume and amyloid PET on FDG-PET in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Interaction between LC intensity and amyloid PET on FDG-PET. (B) Interaction between LC volume and amyloid PET on FDG-PET. (a) (d) n=69. (b) n=99 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (c) n=68 (one outlier on amyloid PET excluded). (a) No covariates were included in the model. (b) (c) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions. (d) Corrected for age, sex, level of education, experimental group, delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions, and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.



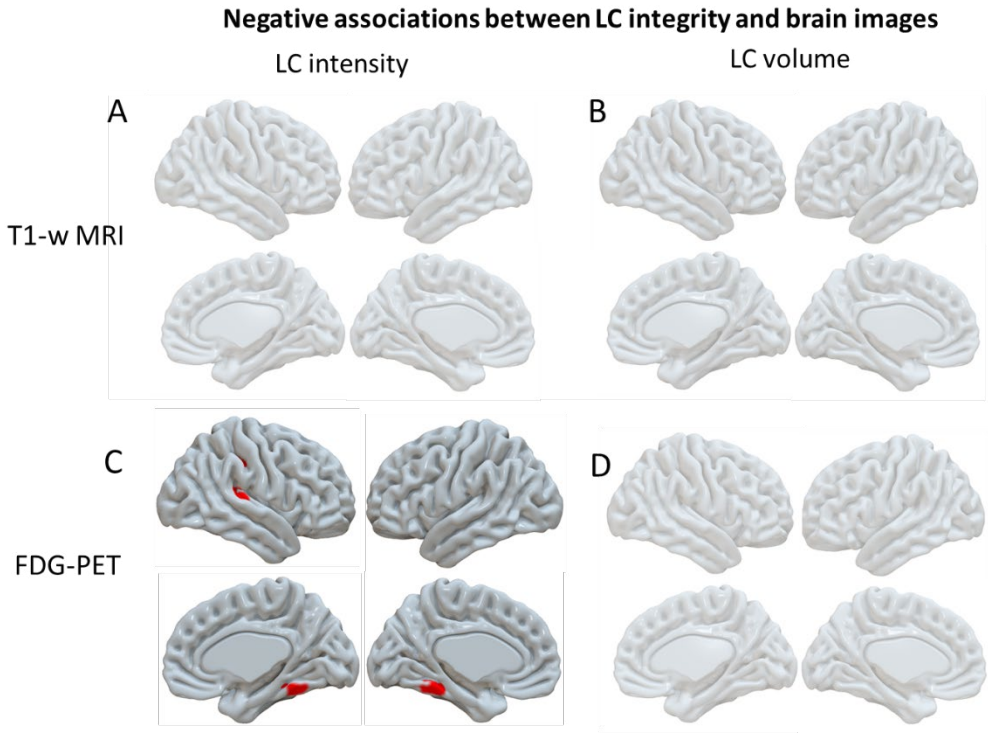
<u>Supplementary figure 11:</u> Interaction between LC intensity or volume and plasma p-tau231 on FDG-PET in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Interaction between LC intensity and plasma p-tau231 on FDG-PET. (B) Interaction between LC volume and plasma p-tau231 on FDG-PET. (a) (d) n=65. (b) n=95 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (c) n=64 (one outlier on p-tau231 excluded). (a) No covariates were included in the model. (b) (c) Corrected for age, sex, level of education and experimental group. (d) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.



<u>Supplementary figure 12:</u> Interaction between LC intensity or volume and plasma NfL on FDG-PET in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Interaction between LC intensity and plasma NfL on FDG-PET. (B) Interaction between LC volume and plasma NfL on FDG-PET. (a) (d) n=68. (b) n=98 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (c) n=69 (one outlier on NfL included). (a) No covariates were included in the model. (b) (c) Corrected for age, sex, level of education and experimental group. (d) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.

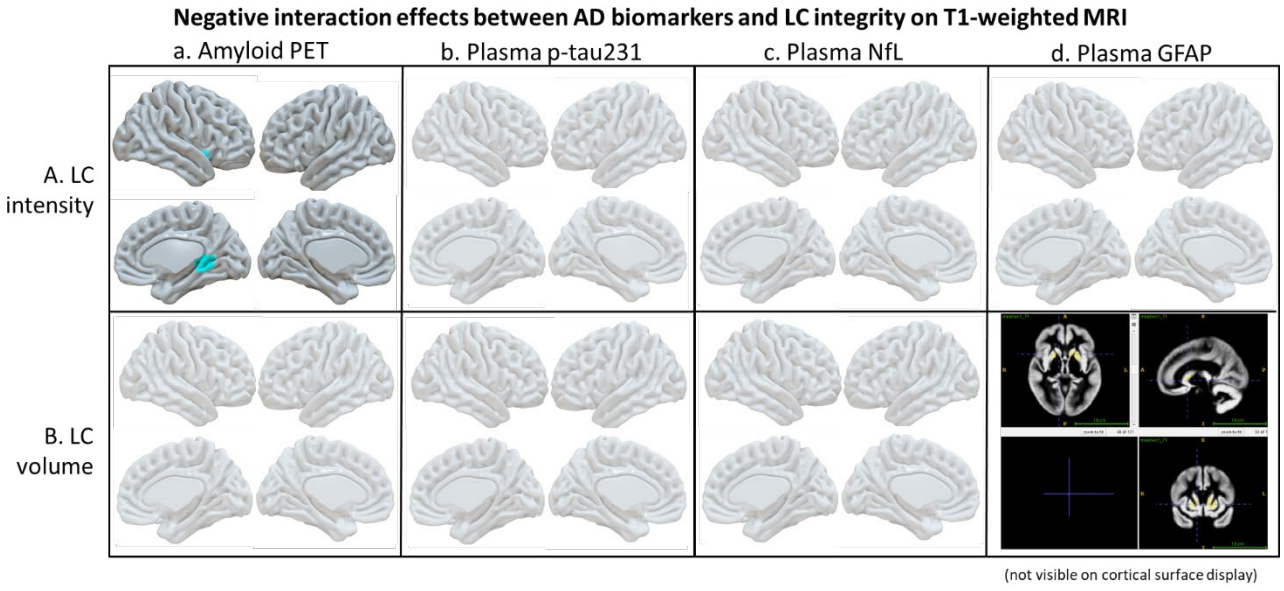


<u>Supplementary figure 13:</u> Interaction between LC intensity or volume and plasma GFAP on FDG-PET in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Interaction between LC intensity and plasma GFAP on FDG-PET. (B) Interaction between LC volume and plasma GFAP on FDG-PET. (a) (d) n=69. (b) n=99 (subjects for whom manual LC segmentation was performed included). (c) n=68 (one outlier on GFAP excluded). (a) No covariates were included in the model. (b) (c) Corrected for age, sex, level of education and experimental group. (d) Corrected for age, sex, level of education, experimental group and APOE4 status.
Multiple regressions. LC volumes were corrected for TIV.

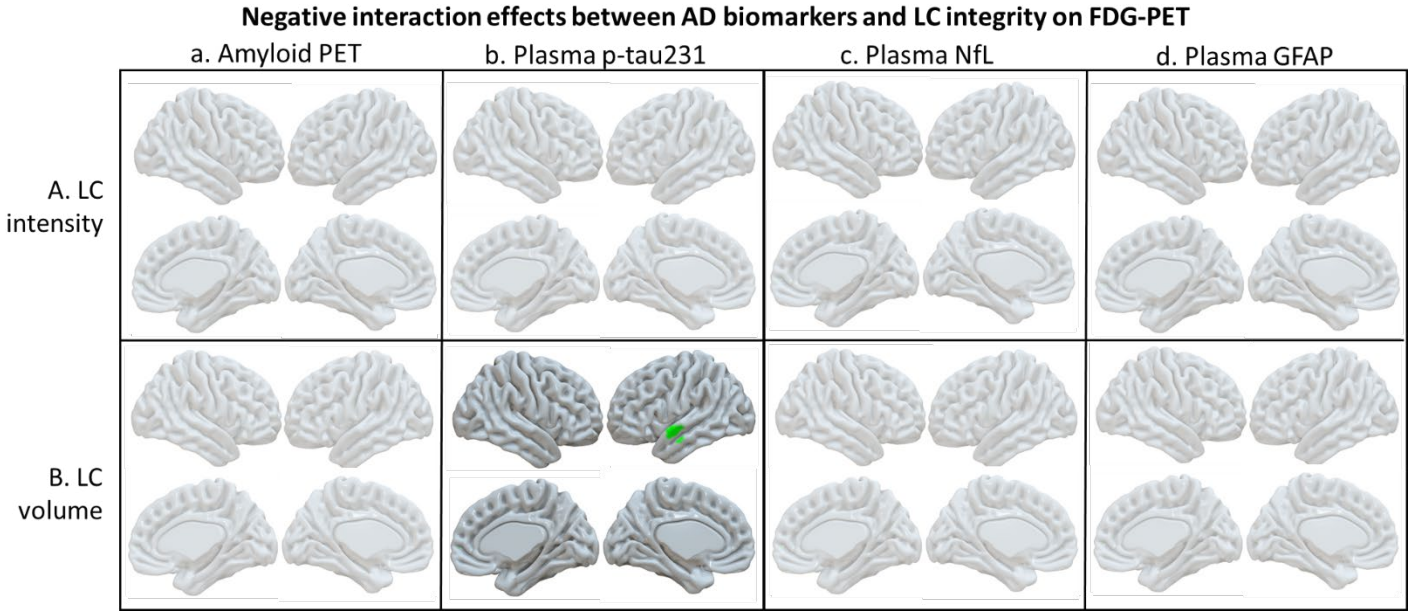


<u>Supplementary figure 14:</u> Negative associations between LC intensity or volume and T1-weighted MRI or FDG-PET in CU older adults, using voxelwise multiple regressions. (A) Negative association between LC intensity and T1-weighted MRI. (B) Negative association between LC volume and T1-weighted MRI. (C) Negative association between LC intensity and FDG-PET. (D) Negative association between LC volume and FDG-PET.

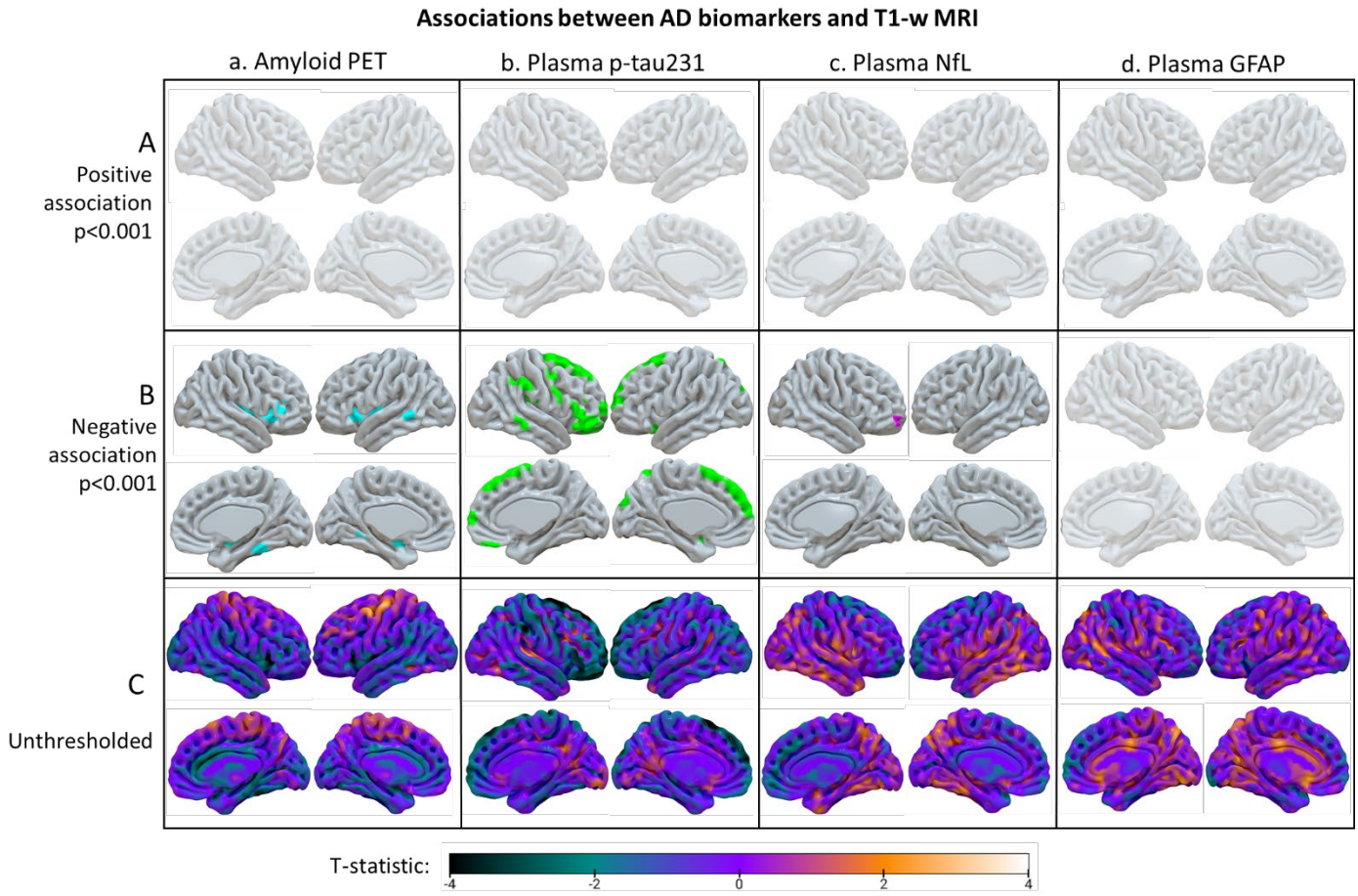
Thresholded at p=0.001 uncorrected for multiple comparisons, min cluster size = 50. Multiple regressions corrected for age, sex, level of education and experimental group. LC volumes were corrected for TIV.



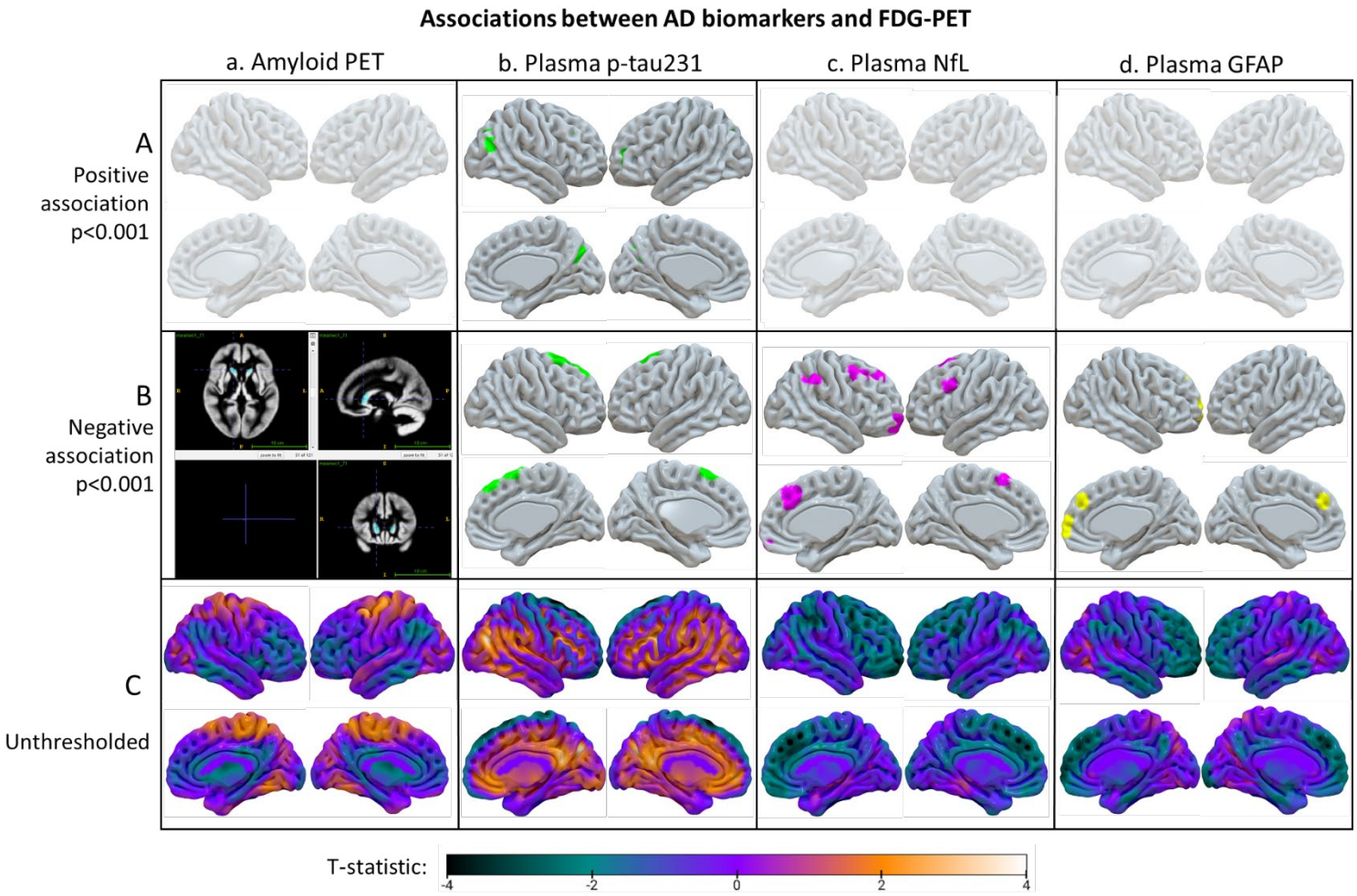
<u>Supplementary figure 15:</u> Negative interaction effects between AD biomarkers and LC intensity or volume on T1-weighted MRI in CU older adults, using voxelwise multiple regression. Negative interaction between (A) LC intensity, or (B) LC volume and (a) amyloid PET, (b) plasma p-tau231, (c) plasma NfL and (d) plasma GFAP on T1-weighted MRI. Thresholded at p=0.001 uncorrected for multiple comparisons, min cluster size=50. (a) (d) n=71. (b) n=67 (four missing measures). (c) n=70 (one outlier on NfL level excluded). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education and experimental group. LC volumes were corrected for TIV. (a) Additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions.



<u>Supplementary figure 16:</u> Negative interaction effects between AD biomarkers and LC intensity or volume on FDG-PET in CU older adults, using voxelwise multiple regression. Negative interaction between (A) LC intensity, or (B) LC volume and (a) amyloid PET, (b) plasma p-tau231, (c) plasma NfL and (d) plasma GFAP on FDG-PET. Thresholded at p=0.001 uncorrected for multiple comparisons, min cluster size=50. (a) (d) n=69. (b) n=65 (four missing measures). (c) n=68 (one outlier on NfL level excluded). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education and experimental group. LC volumes were corrected for TIV. (a) Additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions.



<u>Supplementary figure 17:</u> Associations between AD biomarkers and T1-weighted MRI in CU older adults, using voxelwise multiple regression. Associations between (a) amyloid PET, (b) plasma p-tau231, (c) plasma NfL and (d) plasma GFAP on T1-weighted MRI. (A) Positive and (B) negative associations thresholded at p=0.001 uncorrected for multiple comparisons, min cluster size=50. (C) Unthresholded maps.(a) (d) n=71. (b) n=67 (four missing measures). (c) n=70 (one outlier on NfL level excluded). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education and experimental group. LC volumes were corrected for TIV. (a) Additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions.



<u>Supplementary figure 18:</u> Associations between AD biomarkers and FDG-PET in CU older adults, using voxelwise multiple regression. Association between (a) amyloid PET, (b) plasma p-tau231, (c) plasma NfL and (d) plasma GFAP on FDG-PET. (A) Positive and (B) negative associations thresholded at p=0.001 uncorrected for multiple comparisons, min cluster size=50. (C) Unthresholded maps.(a) (d) n=69. (b) n=65 (four missing measures). (c) n=68 (one outlier on NfL level excluded).

Multiple regressions corrected for age, sex, level of education and experimental group. LC volumes were corrected for TIV. (a) Additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions.

		Direct association	Interaction with amyloid PET	Interaction with p-tau 231	Interaction with NfL	Interaction with GFAP
T1-weighted MRI	**LC intensity**	BA 1 (R), 6 (LR), 7 (R), 8 (LR), 9 (L), 9 (R)*, 10 (L), 10 (R)*, 20 (R), 21 (LR), 22 (R)*, 24 (LR), 35 (R), 36(R), 38 (L), 38 (R)*, 40 (R), 42 (R), 45 (R), 46 (R), 47 (R), hippocampus (LR), accumbens nucleus (LR)	BA 10 (R), 32 (L)	Ø	BA 7 (L)	BA 7 (L), 11 (L), 19 (R), 25 (L), 39 (L)
	LC volume	Ø	BA 38 (R)	BA 11 (R)	Ø	Ø
FDG-PET	**LC intensity**	Ø	Ø	BA 10 (R)	Ø	BA 10 (R), 11 (R)
	LC volume	Ø	BA 6 (LR), 10 (L), 20 (L), 20 (R)*, 21 (LR), 28 (L), 28 (R)*, 34 (R)*, 35 (L), 35 (R)*, 36 (L), 36 (R)*, 38 (R)*, hippocampus (L), hippocampus (R)*, accumbens nucleus (R)*	Ø	Ø	BA 10 (LR), 11 (LR), 24 (LR), 32 (L)

<u>Supplementary table 1:</u> Brodmann areas corresponding to the association between LC intensity T1-weighted MRI, as well as interactions between LC intensity or volume and plasma biomarkers on T1-weighted MRI or FDG-PET, using voxelwise multiple regressions. Brodmann areas (BA) in which significant associations or interactions were found are listed.

n=71 for associations and interactions on T1-weighted MRI, unless the analysis involves plasma NfL (n=70, one outlier on NfL excluded) or plasma p-tau231 (n=67, four missing measures). n=69 for associations and interactions on FDG-PET, unless the analysis involves plasma NfL (n=68, one outlier on NfL excluded) or plasma p-tau231 (n=65, four missing measures). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education and experimental group, p=0.001, min cluster size=50. Uncorrected for multiple comparisons. LC volumes were corrected for TIV. Analyses involving amyloid PET were additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions.

*FWE correction at the cluster level, $p<0.05$

Analysis	Cluster	p-value (uncorrected)	p-value (FWE corrected)	Cluster size (voxels)	Cluster peak location (x, y, z in mm)	Brodmann area containing the cluster peak
LC intensity ~ T1w-MRI + covariates	Cluster 1	0.000	0.004	660	64, -2, -3	BA 22 (R)
	Cluster 2	0.004	0.044	389	30, 58, 16	BA 10 (R)
	Cluster 3	0.028	0.302	196	20, -46, 72	BA 7 (R)
	Cluster 4	0.034	0.354	180	4, -2, 40	BA 32 (R)
	Cluster 5	0.037	0.372	175	21, -9, -26	BA 36 (R)
	Cluster 6	0.049	0.466	152	-30, 56, 20	BA 10 (L)
	Cluster 7	0.057	0.516	141	66, -36, 28	BA 40 (R)
	Cluster 8	0.091	0.686	108	10, 51, 44	BA 9 (R)
	Cluster 9	0.134	0.818	83	42, 27, 40	BA 9 (R)
	Cluster 10	0.158	0.866	73	28, 20, -18	BA 47 (R)
	Cluster 11	0.194	0.916	61	45, 39, 30	BA 9 (R)
	Cluster 12	0.238	0.952	50	-28, 39, 42	BA 9 (L)
LC intensity ~ T1w-MRI * amyloid PET + covariates	Cluster 1	0.232	0.949	51	30, 57, -6	BA 10 (R)
	Cluster 2	0.236	0.952	50	-4, 20, 42	BA 8 (L)
LC intensity ~ T1w-MRI * NfL + covariates	Cluster 1	0.041	0.410	165	-24, -60, 58	BA 7 (L)
LC intensity ~ T1w-MRI * GFAP + covariates	Cluster 1	0.091	0.687	108	-22, -60, 60	BA7 (L)
	Cluster 2	0.213	0.934	56	10, 16, -20	BA 11 (R)
	Cluster 3	0.217	0.937	55	-46, -72, 30	BA 39 (L)
	Cluster 4	0.226	0.943	53	39, -82, 0	BA 18 (R)
LC volume ~ T1w-MRI * amyloid PET + covariates	Cluster 1	0.134	0.818	83	21, 10, -34	BA 38 (R)
LC volume ~ T1w-MRI * p-tau231 + covariates	Cluster 1	0.135	0.822	82	28, 34, -12	BA 47 (R)
LC intensity ~ FDG-PET * p-tau231 + covariates	Cluster 1	0.176	0.343	566	22, 60, -2	BA 10 (R)
LC volume ~ FDG-PET * amyloid PET + covariates	Cluster 1	0.014	0.034	2108	21, -9, -32	BA36 (R)
	Cluster 2	0.263	0.472	372	-46, 2, -40	BA 20 (L)
	Cluster 3	0.266	0.477	366	-6, -10, 69	BA 6 (L)
	Cluster 4	0.443	0.660	177	-22, -12, -32	BA 36 (L)
	Cluster 5	0.473	0.684	156	44, 10, -39	BA 38 (R)
	Cluster 6	0.595	0.765	90	9, -9, 69	BA 6 (R)
	Cluster 7	0.667	0.803	62	-8, 62, 2	BA 10 (L)
LC volume ~ FDG-PET * GFAP + covariates	Cluster 1	0.316	0.537	297	21, 60, 9	BA 10 (R)
	Cluster 2	0.329	0.551	282	-3, 34, 18	BA 32 (L)
	Cluster 3	0.343	0.566	266	24, 38, -18	BA 11 (L)
	Cluster 4	0.459	0.673	165	-20, 33, -24	BA 11 (R)
	Cluster 5	0.670	0.804	61	-12, 63, 3	BA 10 (L)

<u>Supplementary table 2:</u> Clusters of significant association between LC intensity and T1-weighted MRI, interactions between LC intensity or volume and plasma biomarkers on T1-weighted MRI or FDG-PET, using voxelwise multiple regressions. Clusters in which significant associations or interactions were found are listed. p-values at the cluster level are given uncorrected and FWE corrected. Coordinates of the voxel peak and corresponding Brodmann area are given for each cluster. n=71 for associations and interactions on T1-weighted MRI, unless the analysis involves plasma NfL (n=70, one outlier on NfL excluded) or plasma p-tau231 (n=67, four missing measures). n=69 for interactions on FDG-PET, unless the analysis involves plasma p-tau231 (n=65, four missing measures). Multiple regressions corrected for age, sex, level of education and experimental group, p=0.001, min cluster size=50. Uncorrected for multiple comparisons. LC volumes were corrected for TIV. Analyses involving amyloid PET were additionally corrected for delay between amyloid PET data acquisition and other data acquisitions.

References:

Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Jessen, F., & Düzel, E. (2017). In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. NeuroImage, 163, 150-159. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.042

Durcan, R., Heslegrave, A., Swann, P., Goddard, J., Chouliaras, L., Murley, A. G., Savulich, G., Bevan-Jones, W. R., Swann, O., Ashton, N. J., Blennow, K., McEwan, W., Zetterberg, H., Rowe, J. B., O'Brien, J. T., & Malpetti, M. (2025). Novel blood-based proteomic signatures across multiple neurodegenerative diseases. Alzheimer's & Dementia, 21(3), e70116. https://doi.org/10.1002/alz.70116

Oppedal, K., Ferreira, D., Cavallin, L., Lemstra, A. W., ten Kate, M., Padovani, A., Rektorova, I., Bonanni, L., Wahlund, L.-O., Engedal, K., Nobili, F., Kramberger, M., Taylor, J.-P., Hort, J., Snædal, J., Blanc, F., Walker, Z., Antonini, A., Westman, E., … for, the A. D. N. I. (2019). A signature pattern of cortical atrophy in dementia with Lewy bodies : A study on 333 patients from the European DLB consortium. Alzheimer's & Dementia, 15(3), 400-409. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.09.011

Priovoulos, N., Jacobs, H. I. L., Ivanov, D., Uludağ, K., Verhey, F. R. J., & Poser, B. A. (2018). High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T. NeuroImage, 168, 427-436. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.045

Yushkevich, P. A., Pluta, J. B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E. C., Mancuso, L., Kliot, D., Das, S. R., & Wolk, D. A. (2015). Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. Human Brain Mapping, 36(1), 258-287. https://doi.org/10.1002/hbm.22627

4. Deuxième étude : *Fast sleep spindles and locus coeruleus neuroimaging: pulling the thread of AD risk*

Comme nous l'avons détaillé dans le cadre théorique, le rythme veille-sommeil et la microstructure du sommeil, tous deux régulés par le LC, sont altérés au cours du vieillissement et de la MA. Nous avons en particulier détaillé les altérations des fuseaux de sommeil et de leur organisation temporelle, qui semblent toucher les fuseaux dans leur ensemble au cours du vieillissement, mais affecter plus spécifiquement les fuseaux rapides au cours de la MA. Cependant, les associations entre l'intensité du LC et les caractéristiques des fuseaux de sommeil n'ont jamais été étudiées chez les personnes âgées sans trouble cognitif ou moteur, ni en considérant séparément les fuseaux rapides et lents.

Notre deuxième étude avait ainsi pour objectif d'étudier les liens entre l'intensité du LC et la structure du sommeil, avec un focus particulier sur les fuseaux de sommeil. En plus des paramètres des fuseaux de sommeil les plus classiquement étudiés (i.e., densité, durée, amplitude et fréquence), nous nous sommes intéressé·e·s aux trains de fuseaux de sommeil rapides, puisqu'une étude précédente incluant les participants et participantes de l'étude Age-Well, ainsi que des sujets jeunes, a montré une diminution avec l'âge de la proportion des fuseaux de sommeil inclus au sein de trains (Champetier et al., 2023). Nous avons également étudié comment ces associations étaient modulées par le risque de MA, mesuré par le fait de posséder ou non l'allèle APOE4 et par la positivité à l'amyloïde.

La population étudiée était issue de l'essai clinique Age-Well et incluait 67 personnes âgées de plus de 65 ans, sans trouble cognitif au moment de l'inclusion. La segmentation du LC a été réalisée avec l'algorithme ASHS-LC. Les sujets dont l'IRM-LC a été utilisée pour construire l'atlas ASHS-LC n'ont donc pas été inclus dans la population d'étude. Les paramètres de sommeil ont été étudiés par polysomnographie. Pour chaque sujet, nous disposions de l'intensité du LC, de mesures de la macrostructure et de la microstructure du sommeil obtenues à partir de la polysomnographie, du génotype APOE4 et du statut amyloïde mesuré en TEP (avec un seuil de 12 centiloïdes). La mesure de l'activité du LC par l'amplitude fractionnelle des fluctuations de basses fréquences (fALFF pour *fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations*) en IRM fonctionnelle au repos était disponible pour 66 sujets. Les associations entre l'intensité du LC et les paramètres de sommeil, ainsi que leur modulation par les statuts APOE4 et amyloïde ont été étudiées à l'aide de régressions linéaires avec permutations. L'association entre l'intensité du LC et sa fALFF a été évaluée avec la même méthode.

Nos résultats n'ont pas montré d'association entre l'intensité du LC et la macrostructure du sommeil. En revanche, il y avait une association négative entre l'intensité du LC et la densité des fuseaux de sommeil, spécifique aux fuseaux de sommeil rapides. De même, il y avait une association négative entre l'intensité du LC et le nombre de fuseaux de sommeil rapides par train ou le nombre de fuseaux de sommeil rapides appartenant à un train, et ces associations étaient entièrement médiées par la densité des fuseaux de sommeil. Ces médiations suggèrent que ces différentes associations reflètent un phénomène unique : une inhibition plus importante des fuseaux de sommeil par le LC chez les sujets ayant une intensité du LC plus élevée. Cela suggère qu'une intensité du LC plus élevée serait associée à une activité plus importante des neurones de ce noyau projetant sur le thalamus (responsable de la production des fuseaux de sommeil) pendant le sommeil lent (Osorio-Forero et al., 2021, 2025). Il n'y avait cependant pas d'association entre l'intensité du LC et son activité mesurée par la fALFF, ne permettant pas de confirmer cette hypothèse. Nous n'avons pas mis en évidence d'autre association entre l'intensité du LC et les paramètres des fuseaux de sommeil dans notre échantillon total. Cependant, les statuts APOE4 et amyloïde modulaient l'association entre l'intensité du LC et la fréquence des fuseaux de sommeil, de sorte qu'une association positive émergeait de façon marginale chez les personnes non-porteuses de l'allèle APOE4 et de façon significative chez les personnes positives à l'amyloïde. Lorsque les fuseaux lents étaient considérés, une interaction similaire avec le statut APOE4 était observée, mais il n'y avait pas d'interaction avec le statut amyloïde. Ces interactions suggèrent qu'une association positive entre l'intensité du LC et la fréquence des fuseaux de sommeil existerait chez les personnes âgées en l'absence de pathologie liée à la MA, et serait masquée par des processus liés à l'émergence de cette pathologie (par exemple la neurodégénérescence du thalamus (Vidal et al., 2026)).

Au total, cette étude confirme l'importance du LC dans la régulation de la densité des fuseaux de sommeil chez les personnes âgées sans trouble cognitif ou moteur. L'organisation temporelle des fuseaux de sommeil en trains était elle aussi impactée. Ces deux paramètres ont été impliqués dans la consolidation mnésique (Champetier et al., 2023 ; Kumral et al., 2023 ; Ng et al., 2025 ; Ujma, 2024), suggérant que la perte d'intégrité du LC pourrait contribuer aux troubles mnésiques observés dans le vieillissement et la MA, en partie via une diminution de la densité des fuseaux de sommeil et de leur organisation en trains. La modulation de l'association entre l'intensité du LC et la fréquence des fuseaux de sommeil par les statuts APOE4 et amyloïde pourrait, quant à elle, expliquer qu'une augmentation de la fréquence des fuseaux de sommeil soit observée dans le vieil-

lissement, tandis que dans la MA les résultats sont hétérogènes (Crowley, 2002 ; Martin et al., 2013 ; Nicolas et al., 2001 ; Weng et al., 2020).

Après avoir été présenté au Congrès du sommeil, aux rencontres de la Fondation Alzheimer, ainsi qu'aux journées des sciences de l'école de l'Inserm Liliane Bettencourt, ce travail a été soumis pour publication dans *SLEEP*.

Fast sleep spindles and locus coeruleus neuroimaging: pulling the thread of AD risk

Emilie Foyard[1], Pierre Champetier[1], Brigitte Landeau[1], Anaïs Hamel[1], Blandine Montagne[1], Elise Saul[1], Stéphane Rehel[1], Gaël Chetelat[1], Géraldine Rauchs[1]*, Robin de Flores[1]* for the Medit-Ageing Research Group

[1] Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, UA20, NEUROPRESAGE, Cyceron, 14000 Caen, France

* Equal contribution as last author

Corresponding author:

Dr Robin de Flores

Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, UA20, NEUROPRESAGE, Cyceron, 14000 Caen, France

E-mail address: deflores@cyceron.fr

Abstract

Study objectives

The locus coeruleus (LC) and fast sleep spindles are both involved in memory consolidation and altered early in Alzheimer's disease (AD). Preclinical evidence suggests that LC activity suppresses fast spindles, but whether this relationship extends to humans remains unclear. We examined associations between LC integrity and both sleep macro-architecture and spindle characteristics. We additionally aimed to assess whether fast spindle density mediated the association between LC intensity and fast spindle temporal clustering, and whether associations with sleep metrics differed according to AD risk (i.e., APOE4 and amyloid PET status).

Methods

LC-MRI and polysomnography were acquired in 67 cognitively unimpaired older adults from the Age-Well trial. Associations, interactions and mediation effects were assessed using permutation-based linear regressions.

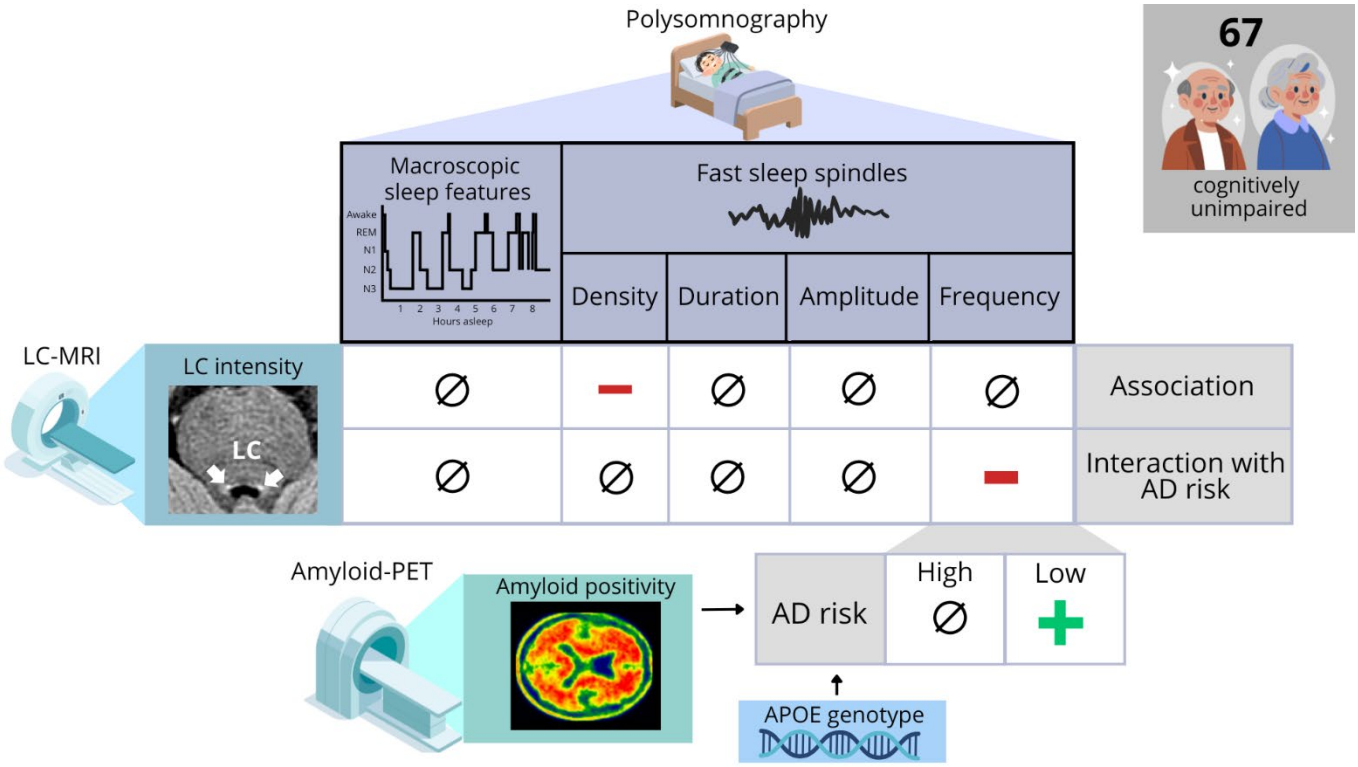
Results

LC intensity was not associated with sleep macro-architecture, but higher LC intensity was associated with lower fast spindle density, reflecting fewer fast spindles per train. APOE4 and amyloid status moderated the association between LC intensity and fast spindle frequency: this association was positive in APOE4 non-carriers and showed a similar trend in amyloid-negative participants, but not in higher-risk groups.

Conclusion

Higher LC intensity was associated with a reduced fast spindle density, also reported in AD, while preserved LC–spindle frequency coupling appeared restricted to individuals at lower AD risk. These results provide evidence that LC integrity is linked to fast spindle organization in humans. They suggest that LC-related modulation of spindle dynamics may be disrupted along the AD risk continuum, supporting LC intensity as a meaningful biomarker for understanding sleep-related vulnerability in aging and preclinical AD.

Graphical abstract



Keywords

Locus Coeruleus, Sleep, Alzheimer Disease, Magnetic Resonance Imaging, Polysomnography, Aging, Amyloid, Apolipoprotein E4

Clinical trial

Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European Project. Trial registration number: EudraCT:2016–002,441–36; IDRCB:2016-A01767–44; ClinicalTrials. gov Identifier: NCT02977819

Statement of significance

Sleep spindles are hallmark oscillations occurring during non-rapid eye movement sleep, that support memory consolidation. In rodents, the locus coeruleus, a tiny brainstem nucleus, is known to modulate spindle activity. Both locus coeruleus integrity and sleep spindle characteristics are altered in aging and Alzheimer's disease, yet their relationship in humans remains unexplored. We provide the first direct evidence that locus coeruleus

intensity is associated with specific features of fast sleep spindles in cognitively unimpaired older adults. Importantly, one of these associations was significant only in participants at low Alzheimer's disease risk, as defined by APOE genotype and amyloid status. These findings identify locus coeruleus structural imaging as a promising biomarker for investigating sleep disturbances associated with aging and Alzheimer's disease.

1. BACKGROUND

Forty-five percent of community-dwelling adults aged 60 or older report sleep disturbances (Fu et al., 2025), which are associated with a 34% increased risk of developing Alzheimer's disease (AD) (S. Wang et al., 2024). Objective sleep measures such as polysomnography and actigraphy have shown that as individuals age, they experience reduced total sleep time (TST), non-rapid eye movement (NREM) sleep stage 3 (N3, also called slow wave sleep) and rapid eye movement (REM) sleep, while wake after sleep onset (WASO) and NREM stage 1 (N1, i.e., light sleep) increase (Geisler et al., 2025; Ohayon et al., 2004; I. Park et al., 2022; J. F. A. Schwarz et al., 2017; Taporoski et al., 2025). In AD, these sleep alterations worsen from the mild cognitive impairment (MCI) stage onward (Casagrande et al., 2022; D'Rozario et al., 2020; Y. Zhang et al., 2022). Sleep spindles, oscillations spreading from the thalamus to the cortex thought to play a crucial role in memory consolidation (Ng et al., 2025), are also altered in aging and AD. More precisely, there is a reduction of their density (i.e., the number of spindles per minute), amplitude, and duration (Crowley, 2002; Martin et al., 2013; Nicolas et al., 2001). Importantly, the reduction in spindle density in AD appears to be specific to fast spindles (Gorgoni et al., 2016; Rauchs et al., 2008; Westerberg et al., 2012). In aging, spindle frequency increases (Crowley, 2002; Martin et al., 2013; Nicolas et al., 2001), whereas in AD, frequency changes are inconsistent (Weng et al., 2020). Recent data also suggest that the temporal organization of fast spindles (i.e., clustering) is altered in aging, shifting toward a greater proportion of isolated spindles and shorter spindle trains (i.e., fewer spindles occurring in rapid temporal succession) (Champetier et al., 2023).

A promising candidate to explain some of these sleep alterations is the locus coeruleus (LC), a tiny nucleus of the brainstem that serves as the brain's primary source of norepinephrine (Amaral & Sinnamon, 1977) and plays a critical role in sleep-wake regulation. Rodent studies have shown that a decrease in LC activity is necessary for sleep onset. During NREM sleep, LC activity oscillates at an infra-slow rhythm (~0.02 Hz), while electroencephalography (EEG) power in the spindle band oscillates in phase opposition, which favors spindle trains (Champetier et al., 2023; Osorio-Forero et al., 2021, 2025). Importantly, stimulation of LC projections to the thalamus during NREM sleep decreases spindle density, whereas their inhibition increases it (Osorio-Forero et al., 2021). In addition, transitions from NREM to REM sleep preferentially occur during troughs of LC activity and are facilitated by LC inhibition, while 30% of LC activity peaks are associated with micro-arousals (Osorio-Forero et al., 2025).

Notably, the LC is the first site affected by pre-tangle tau pathology in primary age-related tauopathy (PART) and AD (Braak et al., 2011). Early tau accumulation leads to neurofibrillary tangles (NFT), whose density within the LC increases with advancing Braak stages, while neuromelanin (a norepinephrine degradation product accumulating within LC neurons) decreases, suggesting neuronal death (Jacobs, Becker, et al., 2021). In order to investigate these alterations in vivo, innovative dedicated magnetic resonance imaging (MRI) sequences have been recently developed. These high-resolution sequences, specifically designed to visualize the LC, rely on a magnetization transfer effect that elicits a hyperintense signal colocalized with neuromelanin-containing LC neurons (X. Chen et al., 2014b; Keren et al., 2015; Sasaki et al., 2006). LC intensity is the most commonly used LC imaging measure and appears to reflect both LC structural integrity and cumulative neuronal activity (Carballo-Carbajal et al., 2019; Priovoulos et al., 2018, 2020; Trujillo et al., 2019; T. Watanabe et al., 2019). LC intensity has been reported to decrease in aging (Jacobs, Becker, et al., 2021; K. Y. Liu et al., 2019; Riley et al., 2023; Shibata et al., 2006) and AD (Aghakhanyan et al., 2023; Betts, Cardenas-Blanco, et al., 2019; Jacobs, Becker, et al., 2021; Lagarde et al., 2024; Olivieri et al., 2019). Interestingly, late-life LC degeneration seems to occur only in the presence of tau or amyloid pathology (Jacobs, Becker, et al., 2021; Theofilas et al., 2017). However, to our knowledge, little is known about age-related changes in LC activity, and the limited indirect evidence available in AD is mixed (Gannon & Wang, 2019).

LC alterations linked to PART and AD pathology may therefore contribute to sleep disturbances observed in aging and AD. Consistent with this hypothesis, previous studies have shown that higher LC intensity was associated with a better self-reported sleep quality (Koshmanova et al., 2023) and fewer nocturnal awakenings (Van Egroo et al., 2021) in cognitively unimpaired older adults, and with greater slow oscillation amplitude, while no association with the proportion of sleep time spent in N3 was found, in a population including people with AD and MCI and cognitively unimpaired participants (Falgàs et al., 2026). However, the relationships between LC intensity and other polysomnography-derived sleep metrics remain largely unexplored in humans. A single study has shown that LC intensity was positively associated with spindle density in a population mixing older adults with and without Parkinson's disease. However, this study did not include other spindle characteristics, nor did it distinguish between fast and slow spindles (Doppler et al., 2026). Furthermore, no similar study has been conducted in healthy older adults.

Our study therefore aimed at testing the three following hypotheses:

First, given the known influence of LC activity on spindle density, and the specific decrease of fast spindle density in AD, we hypothesized that LC intensity would be specifically associated with fast spindle density. However, as the relationship between LC intensity and LC activity during NREM sleep in cognitively unimpaired older adults remains unknown, no prediction was made regarding the direction of this association. Associations with other spindle characteristics were examined on an exploratory basis.

Second, we hypothesized that fast spindle density would be associated with the temporal organization of spindles, such that a higher density would be related to greater clustering of fast spindles into trains. Given the role of LC activity in regulating sleep continuity and sleep-stage transitions, we further expected a higher fast spindle density to be associated with fewer NREM sleep micro-arousals and shorter REM sleep latency.

Third, we hypothesized that the association between LC intensity and fast spindle characteristics would be more pronounced in participants at higher AD risk, namely Apolipoprotein E allele Ɛ4 (APOE4) carriers and amyloid-positive participants.

2. METHODS

2.1. Participants

One hundred and four participants from the Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European Project were initially included in the present study (Poisnel et al., 2018). Participants, recruited from the general population from November 2016 until March 2018, were older than 65 years, native French speakers, retired for at least 1 year, having a minimum of 7 years of education, and performed within the normal range on standardized cognitive tests for their age and education level. They did not show evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including substance abuse), history of cerebrovascular disease, presence of a chronic disease or acute unstable illness, nor current or recent medication usage that may interfere with cognitive functioning. After baseline examinations, participants were randomized to one of three groups. One group received an 18-month meditation training, another group received an equivalent non-native language (English) training, and the third group received no intervention. Polysomnography and Florbetapir-PET data used in this study were acquired during the first follow-up visit, which took place from September 2018 until November 2019 (at the end of the 18-month intervention), while MRI data were acquired during the second follow-up visit, which took place from April 2021 until November 2022 (between 2.5 and 3 years after the end of the intervention). The study timeline is illustrated in Figure 1. Three participants were not included in the analyses due to poor-quality scans or inability to complete the LC-MRI session due to discomfort, and one subject was excluded due to alpha-1 adrenergic antagonist medication, yielding an analyzable sample of 100 participants. Among them, 30 subjects were used to train the LC segmentation algorithm (ASHS) and were therefore excluded from the main analyses. Three additional participants were excluded from analyses involving polysomnography data due to missing or incomplete recordings, and 4 subjects were excluded from analyses using resting-state functional MRI (rs-fMRI) data due to poor quality scans. The different analysis groups are illustrated in Figure 2. Demographics of the cohort are reported in Table 1. The Age-Well randomized clinical trial was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III, Caen, France; trial registration number: EudraCT:2016–002,441–36; IDRCB:2016-A01767–44; ClinicalTrials. gov Identifier: NCT02977819). All participants gave written informed consent prior to the examinations.

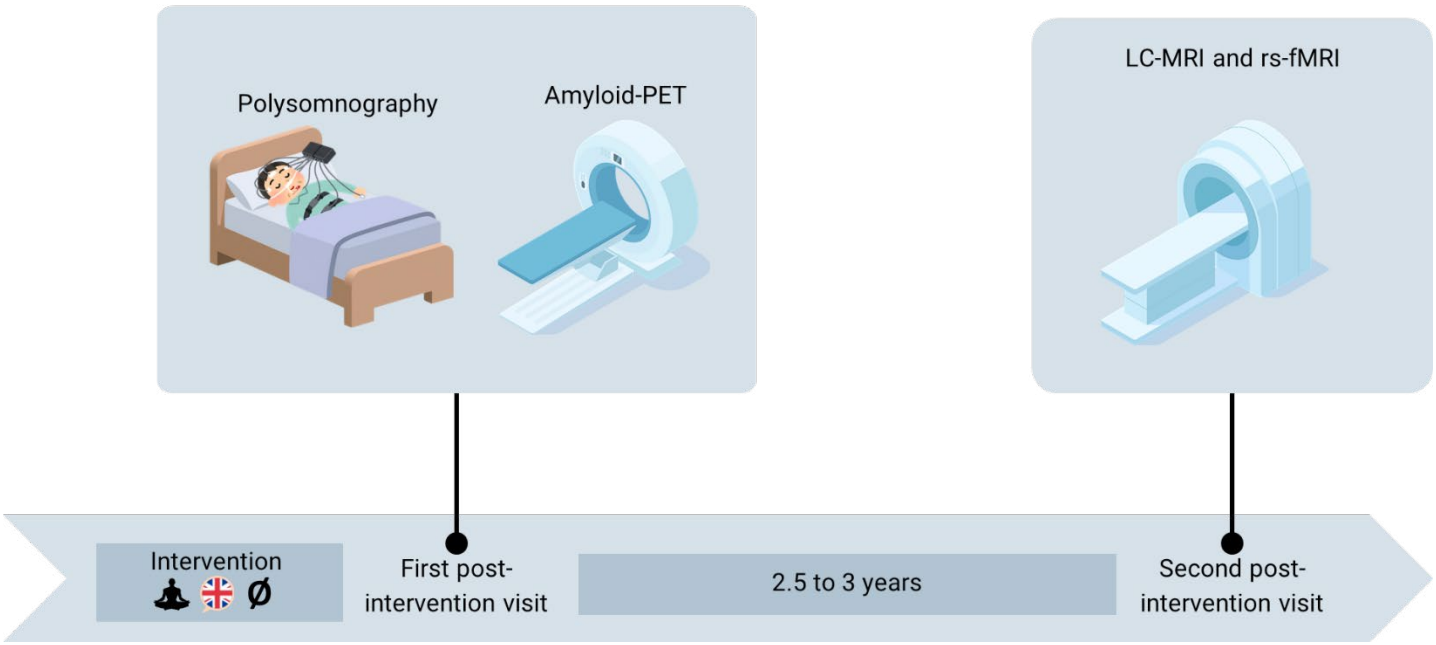


Figure 1 • **Overview of the study timeline:** At the end of a meditation and non-native language training intervention (whose effect is beyond the scope of this paper), or after the same period for the passive control group, participants completed at-home polysomnography and an amyloid-PET scan. 2.5 to 3 years later, they underwent LC-MRI and rs-fMRI scans.

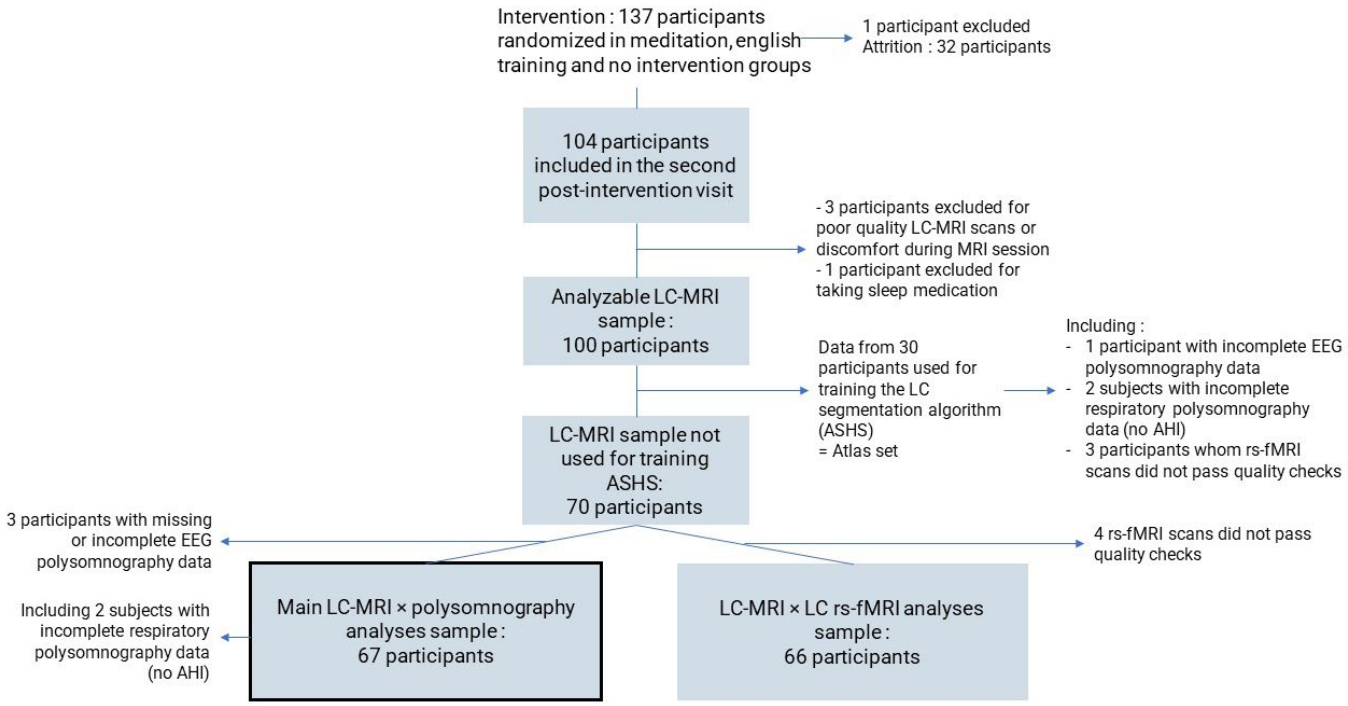


Figure 2 • Study population flow chart

	Main analyses set	Atlas set with available polysomnography data
N	67	29
Demographics		
Age (years: mean ± SD)	73.60 (± 3.59)	73.85 (± 3.32)
Gender (F/M)	41/26	15/14
Education (years: mean ± SD)	13.67 (± 2.97)	12.90 (± 3.03)
AD risk groups		
APOE4 status (carrier/non-carrier)**	18/49	6/23
Amyloid status (positive/negative)***	17/50	11/18
LC imaging		
LC intensity (ratio*: mean ± SD)	1.13 (± 0.03)	1.13 (± 0.02)
Sleep measures		
Severe obstructive sleep apnea (yes: AHI≥30/no: AHI<30/NA)	11/54/2	5/22/2
AHI (number of events per hour: mean ± SD)	21.22 (± 11.72)	20.85 (± 11.84)
Fast spindle density (spindles per minute: mean ± SD)	4.27 (± 0.74)	4.30 (± 0.76)
Fast spindle amplitude (µV: mean ± SD)	19.42 (± 6.09)	19.23 (± 5.12)
Fast spindle duration (seconds: mean ± SD)	0.75 (± 0.05)	0.74 (± 0.05)
Fast spindle frequency (Hz: mean ± SD)	13.20 (± 0.57)	13.37 (± 0.57)
Delay between sleep measures and LC imaging		
Delay between polysomnography and LC-MRI (years: mean ± SD)	2.74 (± 0.13)	2,71 (± 0.12)

Abbreviations: AD: Alzheimer's disease, APOE4: Apolipoprotein E allele Ɛ4, F: female, LC: locus coeruleus, M: male, AHI: apnea-hypopnea index (number of respiratory events per hour of sleep), SD: standard deviation. *LC intensity was computed as the ratio between raw LC intensity and pons intensity. **Participants carrying at least one APOE4 allele were considered carriers, other were considered non-carriers. ***Amyloid positivity was defined using a centiloid threshold of 12.

Table 1 • Demographics of the population and main variables of interest

2.2. MRI data acquisition

Each subject underwent MR scans at the Cyceron center (Caen, France) using a 3T General Electric Healthcare SIGNA Premier scanner. First, T1-weighted 3D BRAVO sagittal structural images (referred to as T1-weighted MRI in the rest of the manuscript) were acquired (Repetition Time (TR) = 7.2 ms; Echo Time (TE) = 2.9 ms; flip angle = 6°; 180 slices; slice thickness = 1 mm; Field of View (FoV) = 256 × 256 mm^2; matrix = 256 × 256; in-plane resolution = 1 × 1 mm^2; acquisition time = 5 min 28). In addition, 3 ultra-high resolution T1-weighted TSE images with additional magnetization transfer contrast (referred to as LC-MRI in the rest of the manuscript) were acquired aligned with the anatomic axis of each participant's brainstem (Repetition Time (TR) = 660 ms; Echo Time (TE) = 12 ms; MT pulse duration = 16 ms; MT offset = 1200 Hz; slice thickness = 3 mm; Field of View (FoV) = 216 × 216 mm^2; matrix = 512 × 512; in-plane resolution = 0.42 × 0.42 mm^2; number of signal averages (NSA): 2; acquisition time = 4 min 17). The three scans were then coregistered and averaged using SPM12 as well as resampled to a resolution of 0.3 × 0.3 × 0.75 mm^3 with a Sinc interpolation kernel using c3d (https://github.com/pyushkevich/c3d). Also, a T2-weighted spin echo anatomical acquisition was performed (3D-CUBE T2 sagittal; ASSET = 2; TR = 2500 ms; TE = 100 ms; flip angle = 90°; 180 contiguous slices; slice thickness = 1 mm; field of view = 256 × 256mm^2; in-plane resolution = 1x1mm^2). In addition, 10-min resting-state functional MRI (rs-fMRI) scans were obtained using an interleaved 2D GRE-EPI T2*-sequence designed to reduce geometric distortions using parallel imaging, short TE, and small voxel resolution (2D-GradientEcho EPI T2*axial; ASSET = 3; TR = 2400 ms; TE = 30 ms; flip angle = 85°; 44 contiguous slices; slice thickness = 2.8 mm; field of view = 200 × 200 mm^2; in-plane resolution = 2.5 × 2.5 mm^2; 280 volumes). Additionally, non-Echo-Planar Imaging (EPI) T2* volumes were obtained (2D-GRE T2*axial; ASSET = 2.5; TR = 600 ms; TE = 16 ms; flip angle = 20°; 70 contiguous slices; slice thickness = 2 mm; field of view = 256 × 256mm^2; in-plane resolution = 2 × 2 mm^2). To minimize head motion during the acquisition, the heads of the participants were stabilized using foam pads. Participants were equipped with earplugs and were asked to keep their eyes closed but not to fall asleep during the 10-min scan. The lights in the scanner room were turned off.

2.3. LC integrity measures

The LC of 30 randomly chosen subjects were manually segmented in LC-MRI native space. These subjects are referred to as the atlas set in the rest of the manuscript. Manual segmentations were used for training "Automatic Segmentation of Hippocampal Sub-

fields" (ASHS), an automatic segmentation algorithm initially developed for hippocampal subfields segmentation (Yushkevich et al., 2015), which was subsequently used for automatic segmentation of the LC of all subjects (n=100). Mean intensity in the segmented bilateral LC ROI was extracted from LC-MRI images. Mean intensity from a reference region, defined as a cube of 729 mm^3 in the rostral pontomesencephalic area in MNI space and converted to the native space of each subject, was also extracted. LC intensity was computed as the ratio between intensity extracted from LC ROI and intensity extracted from the reference region, as classically done in the literature (Doppler et al., 2021; K. Y. Liu et al., 2017). For more details, see (de Flores et al., 2025; Foyard, Blanchard, et al., 2026).

2.4. Polysomnography

Participants underwent an ambulatory polysomnography recording at home using a Siesta® device (Compumedics, Australia). The polysomnography consisted in recording the electroencephalogram (EEG), electrooculogram, chin electromyogram, electrocardiogram, respiratory movements using thoracic and abdominal belts, respiratory airflow using nasal and oral thermistors, and oxygen saturation using a finger pulse oximeter. For the EEG recording, we placed 20 electrodes over the scalp according to the international 10–20 system (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, O1, O2, vertex ground, and a bi-mastoid reference), with impedances kept below 5 kΩ. The EEG signal was digitized at a sampling rate of 256 Hz, and high-pass and low-pass filters were applied, respectively at 0.3 Hz and 35 Hz. Recordings were visually scored in 30-s epochs according to the rules of the American Academy of Sleep Medicine (Berry et al., 2017), allowing the computation of standard sleep parameters.

2.5. Macroscopic sleep features

Macroscopic sleep measures included TST (defined as the number of hours asleep between sleep onset and final awakening), proportion of N1, N2, N3 and REM sleep stages (% of TST), AHI (expressed as the sum of apneas and hypopneas per hour of sleep), WASO (the number of minutes spent awake between sleep onset and awakening), the number of awakenings (>15 s) per night, the micro-arousal index over the whole night (i.e., the number of micro-arousals (<15s) per hour of total sleep) and during NREM and REM sleep, as well as REM sleep latency (defined as the number of minutes between sleep onset and the first epoch scored as REM sleep).

2.6. Sleep spindles

The method used for fast spindle detection and train identification was described by Champetier et al.(2023). Briefly, for each subject, peak frequencies of slow and fast spindle activity were identified on frontal and centroparietal channels, respectively. Slow and fast spindles were automatically detected in artifact-free N2-N3 epochs using a subject-specific frequency band based on previous publications (e.g., Mölle et al., 2011). The individual frequency peak in the fast spindle range was visually identified on centroparietal channels (C3, CZ C4, P3, PZ P4) and considered as the fast spindle center frequency. The individual frequency peak in the slow spindle range was visually identified on frontal channels (F3, F4, FZ, FP1, FP2, F7, F8) and considered as the slow spindle center frequency. Then, the EEG signal was filtered with a band-pass width of 2 Hz centered respectively on the fast and slow spindle center frequency. A spindle was detected when the smoothed root mean square signal exceeded an individual threshold of 1.5 standard deviations of the filtered signal for 0.5-2 seconds. Spindles were excluded when amplitude exceeded 120 μV. Metrics obtained were fast and slow spindle density, duration, amplitude and frequency.

Besides these conventional spindle metrics, we also assessed the temporal organization of spindle activity, analyzing their clustering into spindle trains. Thus, fast spindle trains were determined on each channel separately and consisted of at least two fast spindles interspaced by less than 6 seconds using the criteria proposed by Boutin and Doyon (2020). The duration between spindles was calculated as the time from the end of one spindle to the beginning of the next one and did not include the spindles' own durations. The number of fast spindles per train, also referred to as the length of spindle trains, was calculated separately on centroparietal channels (C3, CZ C4, P3, PZ P4) and then averaged for each participant. The proportion of spindles clustering in trains was also computed.

2.7. Amyloid PET acquisition

All participants were scanned on the same PET camera (Discovery RX VCT 64 PET-CT scanner; General Electric Healthcare) at the Cyceron center (Caen, France). Florbetapir-PET scans were acquired with a resolution of $3.76 \times 3.76 \times 4.9$ mm^3 (FOV 157 mm). Forty-seven planes with a voxel size of $1.95 \times 1.95 \times 3.27$ mm^3 were obtained. Before the PET acquisition, a transmission scan was performed for attenuation correction. For Florbetapir-PET, each participant (n = 100) underwent a 10-minutes PET scan beginning 50

minutes after the intravenous injection of ~4 MBq/kg of Florbetapir. Amyloid positivity was defined as above a centiloid threshold of 12 (Salvadó et al., 2019).

2.8. PET images pre-processing

PET images were first aligned with T1-weighted MRI in native subjects' space. T1-weighted MRI were normalized to MNI space using FLAIR MRI (3D-CUBE T2 FLAIR sagittal; TR/TE/TI = 7000/120/1943 ms; flip angle = 90°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; field of view = 256 × 256 mm^2; in-plane resolution = 1 × 1 mm^2) to improve accuracy. This transformation was used for the normalization of PET images. Finally, images were scaled by dividing each voxel value by the mean cerebellum value. Florbetapir PET standardized uptake value ratios (referred to as amyloid PET throughout the manuscript) were extracted from an AD-signature mask (La Joie et al., 2012). This mask was derived from regions reported in the literature to show high amyloid PET retention in AD and normal aging (Price et al., 2005; Rabinovici et al., 2010) and consists of AAL atlas regions, namely the superior, middle, and inferior frontal gyri; rolandic opercula; olfactory cortex; superior medial frontal gyri; medial orbitofrontal cortex; rectus gyri; insula; cingulate cortex; parietal lobules; supramarginal and angular gyri; precunei; caudate nuclei; putamen; pallida; Heschl's gyri; superior temporal gyri; temporal poles; and the middle and inferior temporal gyri.

2.9. Statistical analyses

Linear regressions with permutations were performed with the lmPerm/2.1.0 package in RStudio (Posit team, 2025), to test for associations between LC intensity and sleep parameters, namely TST, proportion of sleep time spent in the different sleep stages, AHI, WASO, the number of awakenings per night, the micro-arousal index (over the whole night but also during REM sleep and NREM sleep), as well as REM sleep latency and fast spindle metrics (density, amplitude, duration, frequency, number of spindles per train and percentage of spindles clustered in trains). Then, in order to assess whether associations between LC intensity and spindle metrics were stronger in participants at higher risk of AD, APOE4 and amyloid status were separately added as modulators in each model. Post-hoc regressions were run in each group when interactions were significant. Finally, higher spindle density could directly result in greater spindle clustering and has indeed been shown to mediate the effect of age on the mean number of fast spindles per train (Champetier et al., 2023). Thus, we tested whether it mediated the effect of LC intensity on the number of fast spindles per train and the proportion of fast spindles clustered in

trains, using linear regressions with permutations. Permutations were stopped when one of the following criteria was met: i) the standard error of the estimated p was less than p × 0.001, or ii) 100,000 permutations were performed. All analyses were corrected for age, sex, level of education, experimental group (i.e., intervention), AHI (when not considered as a variable of interest) and delay between polysomnography and LC-MRI acquisitions.

Complementary analyses were performed with the same permutation method as used in the main analyses. Associations of LC intensity with slow spindle characteristics, as well as interaction effects of APOE4 and amyloid status on these associations, were evaluated to assess the specificity of associations with fast spindle characteristics. These analyses were corrected for age, sex, level of education, experimental group, AHI and delay between polysomnography and LC-MRI acquisitions. Additionally, the robustness of the findings was assessed by replicating the primary analyses without covariate adjustment, and with the inclusion of the participants from the atlas set.

Finally, as low-frequency LC activity during NREM sleep was shown to be associated with spindle density in rodents (Osorio-Forero et al., 2021, 2025), and as LC intensity may partly reflect LC activity (Bachman et al., 2022, 2023; Mather et al., 2017; McCall et al., 2024; Reyes, 2025), we intended to test whether LC low-frequency activity mediated the association between LC intensity and fast spindle density. Although LC activity could not be measured directly during NREM sleep, resting-state fMRI (rs-fMRI) data was available in our cohort. We measured LC low-frequency activity through fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF), as ALFF was shown to be sensitive to pre-clinical AD (Hrybouski et al., 2025) and fALFF was shown to reduce noise in the ventricles (which was a concern given LC localization adjacent to the fourth ventricle) while enhancing cortical signal (Zou et al., 2008). The fALFF method, based on previous publications (D. Clewett et al., 2025; L. Huang et al., 2026; Yuan et al., 2018; Zou et al., 2008), is detailed in the Supplementary method section. Briefly, rs-fMRI were pre-processed with slice timing correction, realignment to the first volume and to T1-weighted MRI, as well as spatial normalization within the native space (to correct for distortion effects). Additional detrending and correction for 5 cerebrospinal fluid and white matter high variance confounds (respectively), as well as 24 Friston movement regressors, were performed. A 2 mm full-width at half-maximum (FWHM) gaussian filter and band-pass filter from 0.01 to 0.08 Hz were applied. ALFF was calculated as the sum of the square of the magnitude of the fast-Fourier-transformed signal, i.e., the sum of the power spectrum. The sum of the full power spectrum was calculated similarly (0-0.25 Hz). fALFF in each voxel was calculated as the ratio between ALFF and the sum of the full power spectrum,

corrected for whole-brain fALFF. Finally, LC-MRI were co-registered to T1-weighted MRI and LC segmentations were transformed to T1-weighted MRI space to extract mean fALFF within LC segmentations (LC fALFF). We tested the association between LC intensity and LC fALFF (no covariates were included).

3. RESULTS

3.1. Descriptive characteristics of the sample

Table 1 summarizes the demographic characteristics of the participants and the main variables of interest. Briefly, participants included in the primary analyses had a mean age of 73.60 years (standard deviation (SD): 3.59), 61.19% were females, and the mean education level was 13.67 years (SD: 2.97). APOE4 carriers and amyloid-positive individuals represented 26.87% and 25.37% of the sample. Severe obstructive sleep apnea (AHI > 30 events/h) was present in 16.92% of participants. The mean delay between PSG and LC-MRI acquisitions was 2.74 years (SD: 0.13). Other sleep variables are provided in Supplementary table 1.

3.2. Associations between LC intensity and macroscopic sleep features

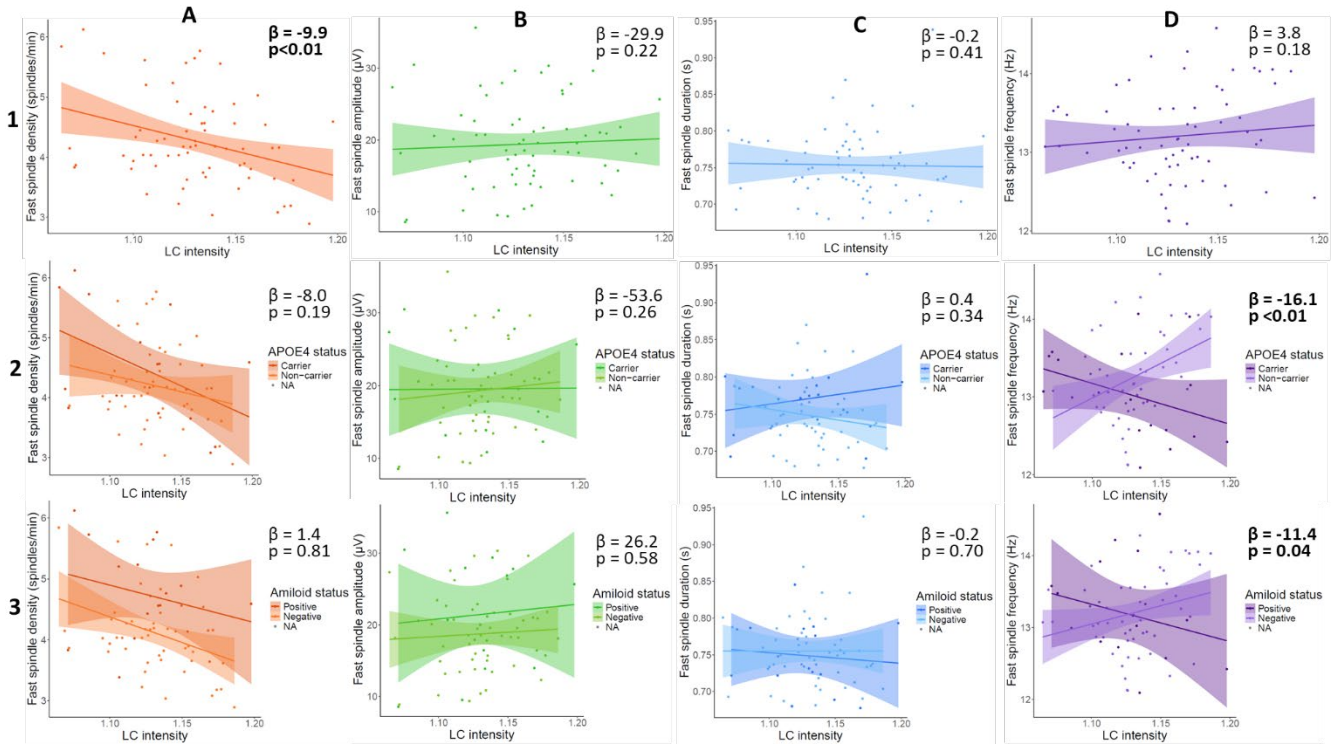
LC intensity was not associated with total sleep time (R^2<0.01, p=0.53), the proportion of sleep time spent in N1 (R^2<0.0, p=0.47), N2 (R^2<0.01, p=0.86), N3 (R^2<0.01, p=0.49) and REM sleep (R^2<0.001, p=0.96), nor with the AHI (R^2=0.03, p=0.15). Likewise, LC intensity was unrelated to measures of sleep fragmentation, including WASO (R^2=0.02, p=0.40), the number of awakenings (R^2=0.03, p=0.16), the overall micro-arousal index (R^2=0.02, p=0.18), and the REM sleep micro-arousal index (R^2=0.01, p=0.71). A trend-level positive association was observed with the NREM sleep micro-arousal index (R^2=0.03, p=0.09). LC intensity was not associated with REM sleep latency (R^2<0.01, p=0.95). Neither APOE4 nor amyloid status modulated the associations between LC intensity and sleep macro-architecture (ps>0.05, see Supplementary table 2). Overall, there was no effect of LC intensity on sleep macro-architecture.

3.3. Associations between LC intensity and fast sleep spindle metrics

Associations between LC intensity and fast spindle characteristics are illustrated in Figure 3.1. LC intensity was negatively associated with fast spindle density (R^2=0.12, p<0.01),

but not with fast spindle amplitude (R^2=0.02, p=0.22), duration (R^2=0.01, p=0.41), or frequency (R^2=0.03, p=0.18).

Associations between LC intensity and measures of fast spindle clustering are illustrated in Figure 4.1. LC intensity was negatively associated with both the number of fast spindles per train (R^2=0.11, p<0.01) and the proportion of fast spindles clustering in trains (R^2=0.11, p<0.01).



<u>Figure 3:</u> Associations between LC intensity and sleep spindle characteristics, and interactions with APOE4 and amyloid status, in cognitively unimpaired older adults. (1) Association between LC intensity and fast spindle (A) density, (B) amplitude, (C) duration, or (D) frequency. Interaction of (2) APOE4 or (3) amyloid status on the association between LC intensity and fast spindle (A) density, (B) amplitude, (C) duration, or (D) frequency. n=67. Linear regressions with permutations corrected for age, sex, level of education, experimental group, AHI, and delay between LC-MRI and polysomnography acquisitions. Values in bold indicate significant models. Abbreviations: LC: locus coeruleus, APOE4: Apolipoprotein E allele Ɛ4.

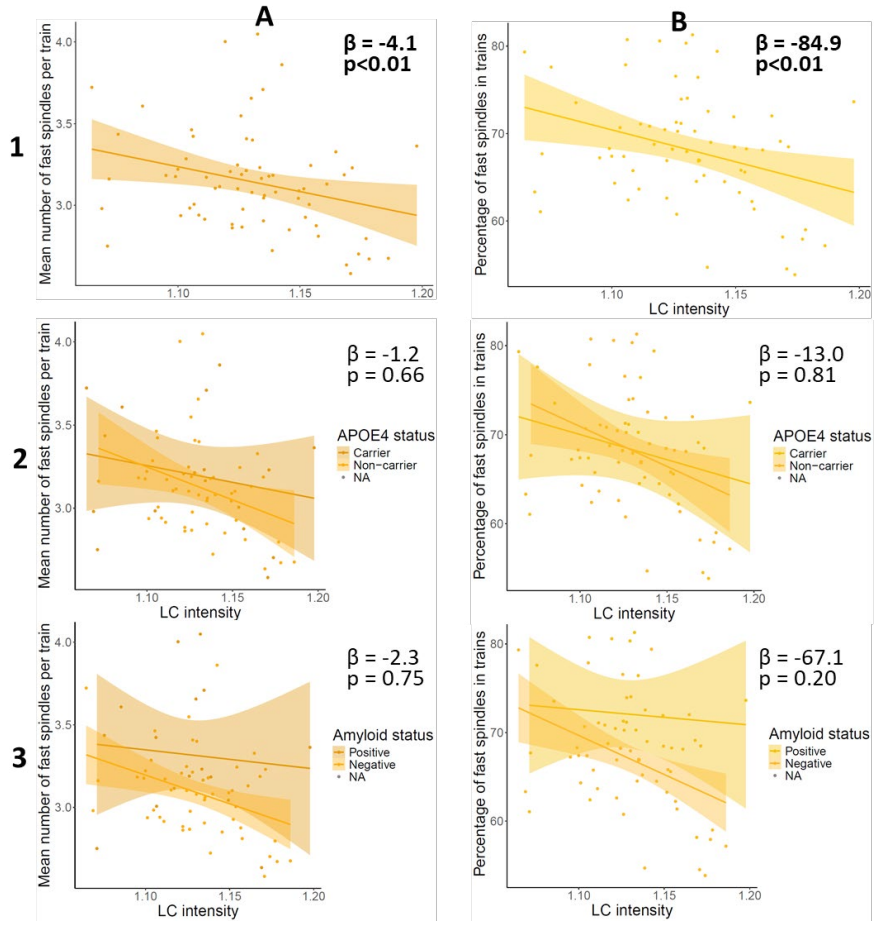


Figure 4 • Associations between LC intensity and fast spindle clustering metrics, and interactions with APOE4 and amyloid status, in cognitively unimpaired older adults. (1) Association between LC intensity and (A) the mean number of fast spindles per train or (B) the percentage of fast spindles that pertain to a train. Interaction of (2) APOE4 or (3) amyloid status on the association between LC intensity and (A) the mean number of fast spindles per train or (B) the percentage of fast spindles clustering in trains. n=67. Linear regressions with permutations corrected for age, sex, level of education, experimental group, AHI, and delay between LC-MRI and polysomnography acquisitions. Values in bold indicate significant models. Abbreviations: LC: locus coeruleus, APOE4: Apolipoprotein E allele Ɛ4.

3.4. Interactions of APOE4 and amyloid status on associations between LC intensity and fast sleep spindle metrics

Interactions between LC intensity and AD risk factors (APOE4 and amyloid status) on fast spindle characteristics are illustrated in Figures 3.2 and 3.3. Both APOE4 (R^2=0.13, p<0.01) and amyloid (R^2=0.06, p=0.04) status modulated negatively the association

between LC intensity and fast spindle frequency. Post-hoc tests revealed a significant negative association between LC intensity and fast spindle frequency among APOE4 non-carriers (R^2=0.17, p<0.01). This association was only marginal in amyloid-negative participants (R^2=0.07, p=0.07), whereas no association was detected in APOE4 carriers (R^2=0.04, p=0.47) or amyloid-positive participants (R^2=0.01, p=0.69). There was no other interaction effect between LC intensity and APOE4 (fast spindle density: R^2=0.01, p=0.19; amplitude: R^2<0.01, p=0.26; duration: R^2=0.03, p=0.34). Likewise, amyloid status did not moderate the associations between LC intensity and fast spindle density (R^2<0.01, p=0.81), amplitude (R^2<0.01, p=0.58), or duration (R^2<0.01, p=0.70).

Interactions of APOE4 and amyloid status on associations between LC intensity and spindle clustering metrics are illustrated in Figures 4.2 and 4.3. Neither APOE4 nor amyloid status moderated the associations between LC intensity and spindle clustering metrics. Specifically, no interaction was observed between LC intensity and APOE4 status for either the mean number of fast spindles per train (R^2<0.01, p=0.66) or the proportion of fast spindles occurring within trains (R^2 = 0.005, p = 0.81). Similarly, amyloid status did not moderate the associations between LC intensity and the mean number of fast spindles per train (R^2<0.01, p=0.75) or the proportion of fast spindles occurring within trains (R^2=0.02, p = 0.20).

3.5. Mediation analyses

To determine whether associations between LC intensity and fast spindle clustering reflected effects that were independent of fast spindle density, or instead arose from a common mechanism (i.e., reduced spindle generation at higher LC intensity), we ran mediation analyses (Figure 5). Fast spindle density fully mediated the associations between LC intensity and both the mean number of fast spindles per train and the proportion of fast spindles clustering in trains.

We initially hypothesized that spindle density may also mediate an association between LC intensity and NREM sleep micro-arousals, as reduced spindle density has previously been shown to mediate the positive association between age and NREM sleep micro-arousals (Champetier et al., 2023). We also hypothesized that fast spindle density could mediate an association between LC intensity and REM sleep latency, given that spindle-rich epochs are thought to facilitate the transition to REM sleep (Osorio-Forero et al., 2025). However, as LC intensity was not significantly associated with either NREM

sleep micro-arousals or REM sleep latency, no mediation analyses were performed for these measures.

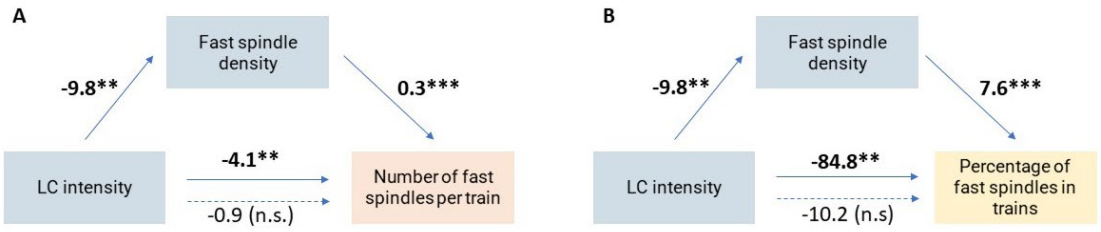


Figure 5: Analyses of the mediation effect of fast spindle density on the association between LC intensity and spindle trains. Analyses of the mediation effect of fast spindle density on the association between LC intensity and (A) the mean number of fast spindles per train, or (B) the proportion of fast spindles clustering in trains. Arrows represent linear regressions with permutations. Filled arrows between spindle metrics correspond to regressions adjusted for age, sex, level of education, experimental group and AHI. Filled arrows between LC intensity and spindle metrics correspond to regressions additionally adjusted for the delay between LC-MRI and polysomnography acquisitions. Dotted arrows represent regressions additionally adjusted for the mediator, i.e., fast spindle density. Regression coefficients are indicated near each arrow. Values in bold indicate significant models. Abbreviations: LC: locus coeruleus. ***p<0.001, **p<0.01, n.s. non-significant.

3.6. Complementary analyses

LC intensity was not associated with slow spindle density (R^2<0.01, p=0.62). However, APOE4 status (R^2=0.03, p=0.04), but not amyloid status (R^2=0.010, p=0.50), moderated negatively the association between LC intensity and slow spindle frequency. Thus, the association between LC intensity and spindle density, as well as the moderation of the association between LC intensity and spindle frequency by amyloid status, appear specific to fast spindles. In contrast, the moderation effect of APOE4 status on the association between LC intensity and spindle frequency also applied to slow spindles.

Sensitivity analyses showed that most results remained unchanged when no covariates were included in the statistical models. Results which differed were the following: higher LC intensity was associated with a higher proportion of sleep time spent in N3 (R^2=0.064, p=0.04); LC intensity was no longer associated with the NREM sleep micro-arousal index (R^2<0.001, p=0.95); and the interaction between LC intensity and amyloid status on fast spindle frequency was only at trend level (R^2=0.060, p=0.05). Detailed results are provided in Supplementary table 3.

Similarly, most results remained unchanged when participants from the atlas set were included. The differences were as follows: LC intensity was no longer associated with the NREM sleep micro-arousal index sleep (R^2=0.016, p=0.13), the associations between LC intensity with fast spindle density (R^2=0.031, p=0.08) and the proportion of fast spindles clustered in trains (R^2=0.036, p=0.06) were reduced to trend level significance; and the association between LC intensity and the mean number of fast spindles per train was no longer significant (R^2=0.025, p=0.13). Detailed results are provided in Supplementary table 4.

Finally, LC intensity was not associated with LC fALFF (R^2=0.020, p=0.87). Therefore, no further mediation analyses involving LC intensity and LC fALFF were performed.

4. DISCUSSION

The present study investigated the associations between LC intensity and polysomnography-derived sleep measures in cognitively unimpaired older adults, with a focus on fast sleep spindle characteristics. We found that LC intensity was unrelated to sleep macro-architecture, but was specifically associated with lower fast spindle density. Fast spindle density further mediated a negative association between LC intensity and temporal clustering of fast spindles. In addition, APOE4 and amyloid status moderated the association between LC intensity and fast spindle frequency, which was positive in APOE4 non-carriers and, at trend level, in amyloid-negative participants.

The negative association between LC intensity and fast spindle density contrasts with a previous study that reported an opposite association in a population including older participants with and without Parkinson's disease (Doppler et al., 2026). Importantly, rodent studies showed that LC stimulation during NREM sleep reduces spindle density (Osorio-Forero et al., 2021, 2025). Assuming that spindle density changes are the direct consequence of LC activity during NREM sleep, these findings collectively suggest that in our healthy population, individuals with higher LC intensity may exhibit greater LC activity during NREM sleep, while the reverse association would exist among participants with Parkinson's disease. Importantly, LC intensity is thought to reflect both LC neuronal integrity and neuromelanin content (Priovoulos et al., 2020; Trujillo et al., 2019; Watanabe et al., 2019). Thus, in Parkinson's disease, the severe cell loss associated with this condition leads to a decreased LC intensity (Doppler et al., 2026; Gesi et al., 2000) and might be associated with aberrant LC activity during NREM sleep. As neuromelanin forms through degradation of norepinephrine (the main LC neurotransmitter), LC intensity may also partly reflect cumulative neuronal activity, and this association may be prominent in healthy populations exhibiting limited LC degeneration. Indeed, several studies indirectly support a link between LC intensity and activity. Specifically, higher sympathetic tone or lower parasympathetic tone markers are associated with increased LC intensity (Bachman et al., 2022, 2023; Mather et al., 2017), LC activity being known to favor sympathetic dominance (Lamotte et al., 2021), with varying patterns in younger versus older adults. Additionally, elevated LC intensity has been reported in conditions characterized by chronic LC hyperactivity, such as post-traumatic stress disorder (Reyes, 2025). However, we found no association between LC intensity and resting-state LC fALFF, a measure of tonic LC activity. This aligns with previous research reporting no association between LC intensity and LC ALFF measured during a memory task, but a positive association with low-frequency BOLD variability (Clewett et al., 2025). We used

fALFF instead of ALFF to correct for the entire frequency spectrum, reducing contamination from the nearby fourth ventricle signal. However, partial volume effects remain a concern, and the 3T fMRI resolution may be insufficient to reliably measure LC fALFF, potentially explaining the lack of association. Alternatively, LC activity during resting wakefulness may not accurately reflect LC activity during NREM sleep, with the latter more closely associated with LC intensity. Indeed, previous work has shown that associations between LC activity and sleep physiology depend strongly on the behavioral context in which LC activity is measured (Mortazavi et al., 2025).

The association between LC intensity and spindle density was specific to fast spindles, which is particularly relevant in the context of AD, where reductions in spindle density have been reported predominantly for fast spindles (Gorgoni et al., 2016; Rauchs et al., 2008; Westerberg et al., 2012). Importantly, fast spindle density mediated the association between LC intensity and spindle clustering metrics, indicating that reduced clustering primarily reflects reduced spindle generation. This finding aligns with prior work showing that fast spindle density mediated the age-related reductions in spindle clustering (Champetier et al., 2023). Because spindle clustering and spindle density have both been linked to memory consolidation (Champetier et al., 2023; Kumral et al., 2023; Ng et al., 2025; Ujma, 2024), our results raise the possibility that LC alterations contribute to cognitive aging through their effects on spindle generation. This interpretation is further supported by experimental studies showing that manipulation of LC activity during NREM sleep affects both spindle occurrence and memory performance in rodents (Kjaerby et al., 2022; Osorio-Forero et al., 2025). Taken together, these findings support a mechanistic pathway linking LC alterations, spindle changes, and memory decline during aging and AD.

Rodent studies showed that REM sleep onset occurred during spindle-rich LC activity troughs, and LC stimulation reduced the transition from NREM sleep to REM sleep. However, LC intensity was not associated with REM sleep latency (Osorio-Forero et al., 2021, 2025), in line with a previous study showing no association between task-based LC activity and REM sleep latency (Mortazavi et al., 2025). Similarly, NREM sleep LC activity peaks were associated with micro-arousals (Kjaerby et al., 2022; Osorio-Forero et al., 2025), but we found only a marginal, non-robust positive association between LC intensity and the NREM sleep micro-arousal index. This suggests that REM sleep latency and NREM sleep micro-arousals may be mainly determined by LC-independent mechanisms in our population.

To our knowledge, this is the first study exploring links between LC and fast spindle duration, amplitude and frequency. LC intensity was not associated with these measures in the full sample. However, APOE4 and amyloid status significantly modulated the association between LC intensity and fast spindle frequency. Contrary to our initial hypothesis, the association was stronger in participants at lower risk of AD. This finding suggests that the link between LC intensity and fast spindle frequency may reflect age-related mechanisms that operate independently of AD pathology and become obscured by the direct effects of pathology on spindle frequency. This may contribute to the inconsistent findings regarding spindle frequency alterations in AD reported in the literature (Weng et al., 2020).

Our study has several strengths. First, sleep was assessed using overnight polysomnography, the gold standard for objective sleep evaluation. Unlike self-reported measures or actigraphy, polysomnography provides a comprehensive characterization of sleep architecture. This approach enabled the precise quantification of sleep stages and microstructural features, including sleep spindle activity, which is highly sensitive to subtle alterations in AD. Furthermore, LC intensity was measured on a high-resolution magnetization transfer sequence, which has been shown to allow sensitive and reliable detection of the LC (Chen et al., 2014). LC segmentation was performed using an automatic segmentation algorithm trained on 30 subjects from our study population, ensuring tailored and reproducible LC segmentation (de Flores et al., 2025).

Our study has nevertheless several limitations. Polysomnography data were acquired 2.45 to 3 years before LC-MRI. This delay was accounted for in statistical models, and since neuromelanin accumulates progressively over the lifespan, LC intensity should still be informative on LC activity at the time of sleep measures. In addition, the sample consisted of highly educated, cognitively unimpaired older adults, with a narrow age range. While this homogeneity may reduce potential confounding effects, it may also limit inter-individual variability and, consequently, reduce statistical power.

Conclusion

LC intensity was specifically associated with lower fast spindle density, mediating a reduced temporal clustering of fast spindles in cognitively unimpaired older adults. LC intensity was not associated with resting-state fMRI measures of LC activity, yet the observed pattern suggests that LC intensity may reflect increased LC activity during NREM sleep, leading to reduced spindle generation. We further found that the association between LC intensity and fast spindle frequency was moderated by APOE4 and

amyloid status, such that this relationship, which may reflect aging processes, may be most apparent in the absence of AD pathology. Of note, LC intensity was not associated with macroscopic sleep features, highlighting the specificity of the association with fast sleep spindles. Overall, these findings support a key role for the LC in the regulation of fast sleep spindles in humans and suggest that LC dysfunction may contribute to sleep disturbances in aging and AD. Further studies are needed to assess whether, and to what extent, this impacts memory consolidation.

Acknowledgements:

The authors thank Marine Faure, Jeanne Lepetit, Marie Saville, and the Cyceron MRI-PET staff members for help with recruitment and neuroimaging data acquisition; INSERM administrative, financial, and legal departments; INSERM Transfert (Delphine Smagghe); Aurélia Cognet and Valérie Lefranc for administrative support; the sponsor (Pole de Recherche Clinique at INSERM, Dr. Hélène Espérou); the Euclid Team (Dr Eric Frison) for data management; and the participants of the study and their families. This work was performed on a facility of France Life Imaging network (grant ANR-11-INBS-0006).

Members of the Medit-Ageing research group:

Name	First Name	Degree	Country	City	Organisation Name	Email
Chauveau	Léa	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	leachauveau@yahoo.com
Chocat	Anne	MD	France	Caen	UA20 - INSERM	annechocat@orange.fr
Collette	Fabienne	PhD	Belgium	Liege	UNIVERSITÉ DE LIÈGE	f.collette@uliege.be
Czajko	Sebastien	MSc	France	Lyon	U1028 - INSERM	sebastien.czajko@inserm.fr
Dautricourt	Sophie	MD, PhD	France	Caen/ Lyon	UA20 - INSERM	sophie.dautricourt@gmail.com
De La Sayette	Vincent	MD, PhD	France	Caen	CHU CAEN	delasayette-v@chu-caen.fr
Delarue	Marion	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	delarue@cyceron.fr
Espérou	Hélène	MD	France	Paris	PRC Inserm	helene.esperou@inserm.fr
Fauvel	Séverine	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	sfauvel@cyceron.fr
Felisatti	Francesca	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	felisatti@cyceron.fr
Frison	Eric	MD, PhD	France	Bordeaux	EUCLID/ F-CRIN clinical trials platform	Eric.Frison@isped.u-bordeaux2.fr / eric.frison@u-bordeaux.fr
Gonneaud	Julie	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	gonneaud@cyceron.fr

Haudry	Sacha	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	sacha.haudry@gmail.com /shaudry@cyceron.fr
Hébert	Oriane	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	ohebert@cyceron.fr
Klimecki	Olga	PhD	Switzerland	Geneva	UNIVERSITÉ DE GENÈVE	Olga.Klimecki@unige.ch
Kuhn	Elizabeth	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	kuhn@cyceron.fr
Lefranc	Valérie	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	lefranc@cyceron.fr
Lehodey	Asrar	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	lehodey@cyceron.fr
Lutz	Antoine	PhD	France	Lyon	U1028 - INSERM	antoine.lutz@inserm.fr
Marchant	Natalie	PhD	United-Kingdom	London	University College London	n.marchant@ucl.ac.uk
Mezenge	Florence	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	mezenge@cyceron.fr
Ourry	Valentin	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	ourry@cyceron.fr
Palix	Cassandre	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	palix@cyceron.fr
Poisnel	Géraldine	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	poisnel@cyceron.fr
Salmon	Eric	MD, PhD	Belgium	Liege	UNIVERSITÉ DE LIÈGE	eric.salmon@uliege.be
Touron	Edelweiss	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	touron@cyceron.fr
Turpin	Anne-Laure	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	turpin@cyceron.fr
Vuilleumier	Patrik	MD	Switzerland	Geneve	UNIVERSITÉ DE GENÈVE	patrik.vuilleumier@unige.ch
Wirth	Miranka	PhD	Germany	Dresden	German Center for Neurodegenerative Diseases	miranka.wirth@dzne.de

Financial disclosure: none

Non-financial Disclosure: none

REFERENCES

Aghakhanyan, G., Galgani, A., Vergallo, A., Lombardo, F., Martini, N., Baldacci, F., Tognoni, G., Leo, A., Guidoccio, F., Siciliano, G., Fornai, F., Pavese, N., Volterrani, D., & Giorgi, F. S. (2023). Brain metabolic correlates of Locus Coeruleus degeneration in Alzheimer's disease: A multimodal neuroimaging study. Neurobiology of Aging, 122, 12-21. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.11.002

Amaral, D. G., & Sinnamon, H. M. (1977). The locus coeruleus: Neurobiology of a central noradrenergic nucleus. Progress in Neurobiology, 9(3), 147-196. https://doi.org/10.1016/0301-0082(77)90016-8

Bachman, S. L., Cole, S., Yoo, H. J., Nashiro, K., Min, J., Mercer, N., Nasseri, P., Thayer, J. F., Lehrer, P., & Mather, M. (2023). Daily heart rate variability biofeedback training decreases locus coeruleus MRI contrast in younger adults in a randomized clinical trial. International Journal of Psychophysiology, 193, 112241. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.08.014

Bachman, S. L., Nashiro, K., Yoo, H., Wang, D., Thayer, J. F., & Mather, M. (2022). Associations between locus coeruleus MRI contrast and physiological responses to acute stress in younger and older adults. Brain Research, 1796, 148070. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148070

Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., Troester, M. T., & Vaughn, B. V. (2017). AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). Journal of Clinical Sleep Medicine, 13(5), 665-666. https://doi.org/10.5664/jcsm.6576

Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Spottke, A., Teipel, S. J., Kilimann, I., Jessen, F., & Düzel, E. (2019). Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF Aβ levels. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 11(1), 281-285. https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.001

Boutin, A., & Doyon, J. (2020). A sleep spindle framework for motor memory consolidation. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 375(1799), 20190232. https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0232

Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 70(11), 960-969. https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379

Carballo-Carbajal, I., Laguna, A., Romero-Giménez, J., Cuadros, T., Bové, J., Martinez-Vicente, M., Parent, A., Gonzalez-Sepulveda, M., Peñuelas, N., Torra, A., Rodríguez-Galván, B., Ballabio, A., Hasegawa, T., Bortolozzi, A., Gelpi, E., & Vila, M. (2019). Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis. Nature Communications, 10, 973. https://doi.org/10.1038/s41467-019-08858-y

Casagrande, M., Forte, G., Favieri, F., & Corbo, I. (2022). Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(14). https://doi.org/10.3390/ijerph19148457

Champetier, P., André, C., Weber, F. D., Rehel, S., Ourry, V., Laniepce, A., Lutz, A., Bertran, F., Cabé, N., Pitel, A.-L., Poisnel, G., de la Sayette, V., Vivien, D., Chételat, G., & Rauchs, G. (2023). Age-related changes in fast spindle clustering during non-rapid eye movement sleep and their relevance for memory consolidation. SLEEP, 46(5), zsac282. https://doi.org/10.1093/sleep/zsac282

Chen, X., Huddleston, D. E., Langley, J., Ahn, S., Barnum, C. J., Factor, S. A., Levey, A. I., & Hu, X. (2014). Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. Magnetic Resonance Imaging, 32(10), 1301-1306. https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.07.003

Clewett, D., Huang, R., & Davachi, L. (2025). Locus coeruleus activation « resets » hippocampal event representations and separates adjacent memories. Neuron, 113(15), 2521-2535.e8. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.05.013

Crowley, K. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. Clinical Neurophysiology, 113(10), 1615-1622. https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00237-7

de Flores, R., Blanchard, T., Foyard, E., Naveau, M., Delcroix, N., Chauveau, L., Landeau, B., Vivien, D., Yushkevich, P. A., Chételat, G., & Group, M.-A. research. (2025). Fully automated segmentation of the locus coeruleus: Application to assess the effects of age, sex and education. medRxiv [Preprint], 2025.01.08.25320149. https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149

Doppler, C. E. J., Kinnerup, M. B., Brune, C., Farrher, E., Betts, M., Fedorova, T. D., Schaldemose, J. L., Knudsen, K., Ismail, R., Seger, A. D., Hansen, A. K., Stær, K., Fink, G. R., Brooks, D. J., Nahimi, A., Borghammer, P., & Sommerauer, M. (2021). Regional locus coeruleus degeneration is uncoupled from noradrenergic terminal loss in Parkinson's disease. Brain: A Journal of Neurology, 144(9), 2732-2744. https://doi.org/10.1093/brain/awab236

Doppler, C. E. J., Sembowski, N., Plottka, D., Hommelsen, M., Röttgen, S., Schwabedal, J. T. C., Schreiner, S. J., Fink, G. R., Borghammer, P., Bialonski, S., & Sommerauer, M. (2026). Impaired sleep microarchitecture is associated with locus coeruleus degeneration in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders, 147, 108339. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2026.108339

D'Rozario, A. L., Chapman, J. L., Phillips, C. L., Palmer, J. R., Hoyos, C. M., Mowszowski, L., Duffy, S. L., Marshall, N. S., Benca, R., Mander, B., Grunstein, R. R., & Naismith, S. L. (2020). Objective measurement of sleep in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews, 52, 101308. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101308

Falgàs, N., Tort-Colet, N., Martín-Sobrino, I., Mayà, G., Peña-González, M., Rudilosso, S., Gaig, C., Bosch, B., Arqueros, A., Pérez-Millan, A., Tort-Merino, A., Fernández-Villullas, G., Piñol-Ripoll, G., Balasa, M., Lladó, A., Ruiz, M.

M., Muñoz-Moreno, E., Grau-Rivera, O., Iranzo, A., … Sánchez-Valle, R. (2026). Relationship between locus coeruleus and slow-wave sleep in aging and Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 22(2), e71183. https://doi.org/10.1002/alz.71183

Foyard, E., Blanchard, T., Landeau, B., Chauveau, L., Naveau, M., Poisnel, G., Bui, E., Chetelat, G., & de Flores, R. (2026). Altered locus coeruleus links to atrophy and hypometabolism in individuals with high Alzheimer's disease biomarkers. Alzheimer's & Dementia, 22(3), e71212. https://doi.org/10.1002/alz.71212

Fu, T., Guo, R., Wang, H., Yu, S., & Wu, Y. (2025). The prevalence and risk factors of sleep disturbances in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. Sleep and Breathing, 29(1), 110. https://doi.org/10.1007/s11325-025-03267-6

Gannon, M., & Wang, Q. (2019). Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: Low norepinephrine input is not always to blame. Brain Research, 1702, 12-16. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.001

Geisler, P., Wehrle, R., Yassouridis, A., Ultsch, A., Wetter, T. C., & Schulz, H. (2025). Sleep and Aging. A Polysomnographic Follow-Up Study, Some 40 Years Later. Journal of Sleep Research, 34(6), e70039. https://doi.org/10.1111/jsr.70039

Gesi, M., Soldani, P., Giorgi, F. S., Santinami, A., Bonaccorsi, I., & Fornai, F. (2000). The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 24(6), 655-668. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00028-2

Gorgoni, M., Lauri, G., Truglia, I., Cordone, S., Sarasso, S., Scarpelli, S., Mangiaruga, A., D'Atri, A., Tempesta, D., Ferrara, M., Marra, C., Rossini, P. M., & Gennaro, L. D. (2016). Parietal Fast Sleep Spindle Density Decrease in Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. Neural Plasticity, 2016(1), 8376108. https://doi.org/10.1155/2016/8376108

Hrybouski, S., Das, S. R., Xie, L., Brown, C. A., Flamporis, M., Lane, J., Nasrallah, I. M., Detre, J. A., Yushkevich, P. A., & Wolk, D. A. (2025). BOLD amplitude correlates of preclinical Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, 150, 157-171. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2025.03.007

Huang, L., Jabakhanji, R., Vigotsky, A. D., Branco, P., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2026). Revisiting Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF) in Resting-State fMRI: Clarifications and Improvements. Human Brain Mapping, 47(5), e70506. https://doi.org/10.1002/hbm.70506

Jacobs, H. I. L., Becker, J. A., Kwong, K., Engels-Domínguez, N., Prokopiou, P. C., Papp, K. V., Properzi, M., Hampton, O. L., d'Oleire Uquillas, F., Sanchez, J. S., Rentz, D. M., El Fakhri, G., Normandin, M. D., Price, J. C., Bennett, D. A., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2021). In vivo and neuropathology data support locus coeruleus integrity as indicator of Alzheimer's disease pathology and cognitive decline. Science Translational Medicine, 13(612), eabj2511. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj2511

Keren, N. I., Taheri, S., Vazey, E. M., Morgan, P. S., Granholm, A.-C. E., Aston-Jones, G. S., & Eckert, M. A. (2015). Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. NeuroImage, 113, 235-245. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.020

Kjaerby, C., Andersen, M., Hauglund, N., Untiet, V., Dall, C., Sigurdsson, B., Ding, F., Feng, J., Li, Y., Weikop, P., Hirase, H., & Nedergaard, M. (2022). Memory-enhancing properties of sleep depend on the oscillatory amplitude of norepinephrine. Nature Neuroscience, 25(8), 1059-1070. https://doi.org/10.1038/s41593-022-01102-9

Koshmanova, E., Berger, A., Beckers, E., Campbell, I., Mortazavi, N., Sharifpour, R., Paparella, I., Balda, F., Berthomier, C., Degueldre, C., Salmon, E., Lamalle, L., Bastin, C., Egroo, M. V., Phillips, C., Maquet, P., Collette, F., Muto, V., Chylinski, D., … Vandewalle, G. (2023). Locus coeruleus activity while awake is associated with REM sleep quality in older individuals. JCI Insight, 8(20). https://doi.org/10.1172/jci.insight.172008

Kumral, D., Matzerath, A., Leonhart, R., & Schönauer, M. (2023). Spindle-dependent memory consolidation in healthy adults: A meta-analysis. Neuropsychologia, 189, 108661. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2023.108661

La Joie, R., Perrotin, A., Barré, L., Hommet, C., Mézenge, F., Ibazizene, M., Camus, V., Abbas, A., Landeau, B., Guilloteau, D., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2012). Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and β-amyloid (Aβ) load in Alzheimer's disease dementia. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 32(46), 16265-16273. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2170-12.2012

Lagarde, J., Olivieri, P., Tonietto, M., Noiray, C., Lehericy, S., Valabrègue, R., Caillé, F., Gervais, P., Moussion, M., Bottlaender, M., & Sarazin, M. (2024). Combined in vivo MRI assessment of locus coeruleus and nucleus basalis of Meynert integrity in amnestic Alzheimer's disease, suspected-LATE and frontotemporal dementia. Alzheimer's Research & Therapy, 16(1), 97. https://doi.org/10.1186/s13195-024-01466-z

Lamotte, G., Shouman, K., & Benarroch, E. E. (2021). Stress and central autonomic network. Autonomic Neuroscience, 235, 102870. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102870

Liu, K. Y., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Loane, C., Berry, A. J., Betts, M. J., Kievit, R. A., Henson, R. N., Düzel, E., Howard, R., & Hämmerer, D. (2019). In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. Neurobiology of Aging, 74, 101-111. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.014

Liu, K. Y., Marijatta, F., Hämmerer, D., Acosta-Cabronero, J., Düzel, E., & Howard, R. J. (2017). Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 83, 325-355. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.023

Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., Bastien, C., & Carrier, J. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. Neurobiology of Aging, 34(2), 468-476. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020

Mather, M., Yoo, H. J., Clewett, D. V., Lee, T.-H., Greening, S. G., Ponzio, A., Min, J., & Thayer, J. F. (2017). Higher locus coeruleus MRI contrast is associated with lower parasympathetic influence over heart rate variability. NeuroImage, 150, 329-335. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.025

McCall, A., Forouhandehpour, R., Celebi, S., Richard-Malenfant, C., Hamati, R., Guimond, S., Tuominen, L., Weinshenker, D., Jaworska, N., McQuaid, R. J., Shlik, J., Robillard, R., Kaminsky, Z., & Cassidy, C. M. (2024). Evidence for Locus Coeruleus-Norepinephrine System Abnormality in Military Posttraumatic Stress Disorder Revealed by Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging. Biological Psychiatry, 96(4), 268-277. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.01.013

Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. Sleep, 34(10), 1411-1421. https://doi.org/10.5665/SLEEP.1290

Mortazavi, N., Talwar, P., Koshmanova, E., Sharifpour, R., Beckers, E., Berger, A., Campbell, I., Paparella, I., Balda, F., Dardour Hamzaoui, I., Berthomier, C., Bastin, C., Phillips, C., Maquet, P., Collette, F., Zubkov, M., Lamalle, L., & Vandewalle, G. (2025). REM sleep quality is associated with balanced tonic activity of the locus coeruleus during wakefulness. Journal of Biomedical Science, 32, 35. https://doi.org/10.1186/s12929-025-01127-9

Ng, T., Noh, E., & Spencer, R. M. (2025). Bayesian meta-analysis reveals the mechanistic role of slow oscillation-spindle coupling in sleep-dependent memory consolidation. eLife, 13, RP101992. https://doi.org/10.7554/eLife.101992

Nicolas, A., Petit, D., Rompré, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. Clinical Neurophysiology, 112(3), 521-527. https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00556-3

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. Sleep, 27(7), 1255-1273. https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255

Olivieri, P., Lagarde, J., Lehericy, S., Valabrègue, R., Michel, A., Macé, P., Caillé, F., Gervais, P., Bottlaender, M., & Sarazin, M. (2019). Early alteration of the locus coeruleus in phenotypic variants of Alzheimer's disease. Annals of Clinical and Translational Neurology, 6(7), 1345-1351. https://doi.org/10.1002/acn3.50818

Osorio-Forero, A., Cardis, R., Vantomme, G., Guillaume-Gentil, A., Katsioudi, G., Devenoges, C., Fernandez, L. M. J., & Lüthi, A. (2021). Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates. Current Biology, 31(22), 5009-5023.e7. https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.09.041

Osorio-Forero, A., Foustoukos, G., Cardis, R., Cherrad, N., Devenoges, C., Fernandez, L. M. J., & Lüthi, A. (2025). Infraslow noradrenergic locus coeruleus activity fluctuations are gatekeepers of the NREM–REM sleep cycle. Nature Neuroscience, 28(1), 84-96. https://doi.org/10.1038/s41593-024-01822-0

Park, I., Kokudo, C., Seol, J., Ishihara, A., Zhang, S., Uchizawa, A., Osumi, H., Miyamoto, R., Horie, K., Suzuki, C., Suzuki, Y., Okura, T., Diaz, J., Vogt, K. E., & Tokuyama, K. (2022). Instability of non-REM sleep in older women evaluated by sleep-stage transition and envelope analyses. Frontiers in Aging Neuroscience, 14. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1050648

Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., de La Sayette, V., Rauchs, G., Salmon, E., Vuilleumier, P., Frison, E., Maillard, A., Vivien, D., Lutz, A., Chételat, G., & Medit-Ageing Research Group. (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 4(1), 714-723. https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.011

Posit team. (2025). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software. PBC, Boston, MA. https://doi.org/http://www.posit.co/

Price, J. C., Klunk, W. E., Lopresti, B. J., Lu, X., Hoge, J. A., Ziolko, S. K., Holt, D. P., Meltzer, C. C., DeKosky, S. T., & Mathis, C. A. (2005). Kinetic Modeling of Amyloid Binding in Humans using PET Imaging and Pittsburgh Compound-B. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 25(11), 1528-1547. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600146

Priovoulos, N., Jacobs, H. I. L., Ivanov, D., Uludağ, K., Verhey, F. R. J., & Poser, B. A. (2018). High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T. NeuroImage, 168, 427-436. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.045

Priovoulos, N., van Boxel, S. C. J., Jacobs, H. I. L., Poser, B. A., Uludag, K., Verhey, F. R. J., & Ivanov, D. (2020). Unraveling the contributions to the neuromelanin-MRI contrast. Brain Structure and Function, 225(9), 2757-2774. https://doi.org/10.1007/s00429-020-02153-z

Rabinovici, G. D., Furst, A. J., Alkalay, A., Racine, C. A., O'Neil, J. P., Janabi, M., Baker, S. L., Agarwal, N., Bonasera, S. J., Mormino, E. C., Weiner, M. W., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H. J., Miller, B. L., & Jagust, W. J. (2010). Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. Brain, 133(2), 512-528. https://doi.org/10.1093/brain/awp326

Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., Gruber, G., & Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? NeuroReport, 19(11), 1159-1162. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830867c4

Reyes, B. A. S. (2025). The Locus Coeruleus: Anatomy, Physiology, and Stress-Related Neuropsychiatric Disorders. European Journal of Neuroscience, 61(7), e70111. https://doi.org/10.1111/ejn.70111

Riley, E., Cicero, N., Swallow, K., De Rosa, E., & Anderson, A. (2023). Locus coeruleus neuromelanin accumulation and dissipation across the lifespan. bioRxiv, 2023.10.17.562814. https://doi.org/10.1101/2023.10.17.562814

Salvadó, G., Molinuevo, J. L., Brugulat-Serrat, A., Falcon, C., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Pavia, J., Niñerola-Baizán, A., Perissinotti, A., Lomeña, F., Minguillon, C., Fauria, K., Zetterberg, H., Blennow, K., Gispert, J. D., Camí, J., Cacciaglia, R., Crous-Bou, M., Deulofeu, C., … for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, for the A. S. (2019). Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. Alzheimer's Research & Therapy, 11(1), 27. https://doi.org/10.1186/s13195-019-0478-z

Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi, S., Ehara, S., Terayama, Y., & Sakai, A. (2006). Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. NeuroReport, 17(11), 1215-1218. https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7

Schwarz, J. F. A., Åkerstedt, T., Lindberg, E., Gruber, G., Fischer, H., & Theorell-Haglöw, J. (2017). Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. Journal of Sleep Research, 26(3), 277-287. https://doi.org/10.1111/jsr.12478

Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Kanbara, Y., Otsuka, K., Ehara, S., & Sakai, A. (2006). Age-related Changes in Locus Ceruleus on Neuromelanin Magnetic Resonance Imaging at 3 Tesla. Magnetic Resonance in Medical Sciences, 5(4), 197-200. https://doi.org/10.2463/mrms.5.197

Taporoski, T. P., Beijamini, F., Alexandria, S., Aaby, D., von Schantz, M., Pereira, A. C., & Knutson, K. L. (2025). Gender differences in the relationship between sleep and age in a Brazilian cohort: The Baependi Heart Study. Journal of Sleep Research, 34(4), e14154. https://doi.org/10.1111/jsr.14154

Theofilas, P., Ehrenberg, A. J., Dunlop, S., Di Lorenzo Alho, A. T., Nguy, A., Leite, R. E. P., Rodriguez, R. D., Mejia, M. B., Suemoto, C. K., Ferretti-Rebustini, R. E. D. L., Polichiso, L., Nascimento, C. F., Seeley, W. W., Nitrini, R., Pasqualucci, C. A., Jacob Filho, W., Rueb, U., Neuhaus, J., Heinsen, H., & Grinberg, L. T. (2017). Locus coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer's disease progression: A stereological study in human postmortem brains with potential implication for early-stage biomarker discovery. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 13(3), 236-246. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2362

Trujillo, P., Petersen, K. J., Cronin, M. J., Lin, Y.-C., Kang, H., Donahue, M. J., Smith, S. A., & Claassen, D. O. (2019). Quantitative magnetization transfer imaging of the human locus coeruleus. NeuroImage, 200, 191-198. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.049

Ujma, P. P. (2024). Meta-analytic evidence suggests no correlation between sleep spindles and memory. Neuropsychologia, 198, 108886. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2024.108886

Van Egroo, M., Van Hooren, R. W. E., & Jacobs, H. I. L. (2021). Associations between locus coeruleus integrity and nocturnal awakenings in the context of Alzheimer's disease plasma biomarkers: A 7T MRI study. Alzheimer's Research & Therapy, 13(1), 159. https://doi.org/10.1186/s13195-021-00902-8

Wang, S., Zheng, X., Huang, J., Liu, J., Li, C., & Shang, H. (2024). Sleep characteristics and risk of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Journal of Neurology, 271(7), 3782-3793. https://doi.org/10.1007/s00415-024-12380-7

Watanabe, T., Tan, Z., Wang, X., Martinez-Hernandez, A., & Frahm, J. (2019). Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. Brain Structure and Function, 224(4), 1609-1625. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01858-0

Weng, Y.-Y., Lei, X., & Yu, J. (2020). Sleep spindle abnormalities related to Alzheimer's disease: A systematic mini-review. Sleep Medicine, 75, 37-44. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.044

Westerberg, C. E., Mander, B. A., Florczak, S. M., Weintraub, S., & Et., A. (2012). Concurrent Impairments in Sleep and Memory in Amnestic Mild Cognitive Impairment. Journal of the International Neuropsychological Society. https://doi.org/10.1017/s135561771200001x

Yuan, Y., Zhu, Y., Song, Y., Zhao, Y., Yan, X., Chen, W., Li, M., Gong, J., Mu, K., Wang, J., Zhang, H., & Chen, Z. (2018). Morphological and Functional Changes of Locus Coeruleus in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Animal Models. Neuroscience, 372, 141-153. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.12.044

Yushkevich, P. A., Pluta, J. B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E. C., Mancuso, L., Kliot, D., Das, S. R., & Wolk, D. A. (2015). Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. Human Brain Mapping, 36(1), 258-287. https://doi.org/10.1002/hbm.22627

Zhang, Y., Ren, R., Yang, L., Zhang, H., Shi, Y., Okhravi, H. R., Vitiello, M. V., Sanford, L. D., & Tang, X. (2022). Sleep in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. Translational Psychiatry, 12(1), 136. https://doi.org/10.1038/s41398-022-01897-y

Zou, Q.-H., Zhu, C.-Z., Yang, Y., Zuo, X.-N., Long, X.-Y., Cao, Q.-J., Wang, Y.-F., & Zang, Y.-F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. Journal of Neuroscience Methods, 172(1), 137-141. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.012

SUPPLEMENTARIES

Supplementary methods

rs-fMRI pre-processing

The EPI volumes of the rs-fMRI were corrected for slice timing and realigned to the first volume. A coregistration of the mean EPI volumes to respectively non-epi T2*, T2, and T1-weighted MRI was performed and applied to the EPI volumes. Functional volumes were spatially normalized within the native space using the non-EPI-T2* volume as template, to correct for distortion effects.

fALFF maps

White matter and cerebrospinal fluid masks were obtained from T1-weighted MRI probability maps in SPM 12, thresholded at 0.9 and eroded respectively of 3 × 3 × 3 voxels and 1 × 1 × 1 voxels in c3d. In Python 2.9.5, these masks were used for extraction of 5 high variance confounds from rs-fMRI images, with nilearn.image.high_variance_confounds(). Motion parameters obtained in SPM 12 were used to compute 24 Friston movement regressors. Rs-fMRI images were detrended and corrected for high variance confounds and movement regressors with nilearn.image.clean_img(). A 2 mm full-width at half-maximum (FWHM) gaussian filter and band-pass filter from 0.01 to 0.08 Hz were applied using respectively nilearn.img.smooth_img() and nilearn.signal.clean(). Then, a fast Fourier transform was applied with numpy.fft.fft() and frequencies outside of the 0.01-0.08 Hz interval were masked. The obtained frequency spectrum were converted as a power spectrum by squaring it. ALFF was finally calculated as the sum of the power spectrum. The same steps without band pass filtering and masking only frequency outside of a 0-0.25 Hz interval were applied to obtain the sum of the full power spectrum. fALFF was calculated as the ratio between ALFF and the sum of the full power spectrum in the same voxel. A whole brain mask was obtained from the sum of grey matter, white matter and cerebrospinal fluid T1-weighted MRI probability maps of SPM12, thresholded at 0.1 and used to divide fALFF by whole brain fALFF. Finally, fALFF maps were upsampled to a voxel size of 0.5 × 0.5 × 0.5 mm3 with c3d.

LC fALFF

LC-MRI were co-registered to T1-weighted MRI with a rigid registration in antsRegistrationSyN.sh. All registrations were visually checked. When the images were not correctly aligned, a manual rigid registration was performed in ITK-Snap and given as initial registration in antsRegistrationSyN.sh. The affine transform file obtained was used for transformation of LC segmentation from ASHS to T1-weighted MRI space with a voxel size of 0.5 × 0.5 × 0.5 mm3 in WarpImageMultiTransform. White matter T1-weighted probability maps from SPM12 were upsampled to a voxel size of 0.5 × 0.5 × 0.5 mm3 and thresholded at 0.01. These masks were applied to LC segmentations in T1-weighted MRI space, in order to exclude voxels from the 4th ventricle. LC fALFF was extracted as the mean of fALFF inside of the masked LC segmentations.

Supplementary tables

	Main analyses set	Atlas set with polysomnography data
N	67	29
TST (min ± SD)	359.20 (± 64.07)	337.91(± 59.75)
N1 (% of TST ± SD)	10.34 (± 5.23)	9.24 (± 5.41)
N2 (% of TST ± SD)	53.24 (± 8.41)	52.51(± 10.14)
N3 (%of TST ± SD)	18.65 (± 6.97)	21.21 (± 10.43)
REMS (% of TST ± SD)	17.78 (±4.86)	17.04 (±5.51)
AHI (score ± SD)	21.48 (± 11.80)	20.85 (± 10.84)
WASO (min ± SD)	80.61 (± 47.02)	82.29 (± 45.10)
Awakenings (number per night ± SD)	21.54 (± 10.18)	21.55 (± 9.57)
Micro-arousals (number per hour of sleep ± SD)	25.10 (± 8.22)	23.80 (± 8.36)
Arousals (number per hour of NREMS ± SD)	25.20 (± 9.29)	24.32 (± 9.65)
Arousals (number per hour of REMS ± SD)	25.07 (± 13.16)	20.14 (± 10.46)
REMS latency (min ± SD)	73.96 (± 35.90)	93.36 (± 65.08)

<u>Supplementary table 1:</u> Additional sleep variables of interest

Model	Beta	p-value	R^2
Total sleep time ~ LC intensity * APOE4 status	-168.7	1	0.006
N1 (%) ~ LC intensity * APOE4 status	-28.8	0.504	0.003
N2 (%) ~ LC intensity * APOE4 status	-69.3	0.377	0.014
N3 (%) ~ LC intensity * APOE4 status	3.3	0.904	<0.001
REMS (%) ~ LC intensity * APOE4 status	-43.3	0.337	0.018
AHI ~ LC intensity * APOE4 status	-84.5	0.531	0.008
WASO ~ LC intensity * APOE4 status	330.3	0.424	0.019
Awakenings (/night) ~ LC intensity * APOE4 status	-13.2	0.877	<0.001
Micro-arousals (/hour of sleep) ~ LC intensity * APOE4 status	-15.4	0.758	<0.001
Arousals (/hour of NREMS) ~ LC intensity * APOE4 status	52.6	0.469	0.004
Arousals (/hour of REMS) ~ LC intensity * APOE4 status	-150.3	0.175	0.053
REMS latency ~ LC intensity * APOE4 status	421.9	0.232	0.023
Total sleep time ~ LC intensity * APOE4 status	-250.2	0.681	0.003
N1 (%) ~ LC intensity * Amyloid status	-15.3	0.731	0.002
N2 (%) ~ LC intensity * Amyloid status	-9.4	0.907	<0.001
N3 (%) ~ LC intensity * Amyloid status	24.6	0.699	0.010
REMS (%) ~ LC intensity * Amyloid status	-17.9	0.711	0.002
AHI ~ LC intensity * Amyloid status	-25.2	0.824	<0.001
WASO ~ LC intensity * Amyloid status	-476.1	0.270	0.020
Awakenings (/night) ~ LC intensity * Amyloid status	-30.1	0.741	0.012
Micro-arousals (/hour of sleep) ~ LC intensity * Amyloid status	42.0	0.494	<0.001
Arousals (/hour of NREMS) ~ LC intensity * Amyloid status	82.8	0.256	0.006
Arousals (/hour of REMS) ~ LC intensity * Amyloid status	-104.8	0.352	0.011
REMS latency ~ LC intensity * Amyloid status	418.5	0.240	0.016

Supplementary table 2: Interaction effects of APOE4 and amyloid status on associations between LC intensity and macroscopic sleep features. The first column indicates the linear model tested, the second column corresponds to the regression coefficient, and the last column to the p-value of the correlation, or the interaction effect where tested. n=67. Linear regressions with permutations. Linear regressions with permutations adjusted for age, sex, level of education, experimental group, AHI, and delay between LC-MRI and polysomnography acquisitions.

Model	Beta	p-value	R^2
Total sleep time ~ LC intensity	362.5	0.179	0.027
N1 (%) ~ LC intensity	-31.7	0.147	0.032
N2 (%) ~ LC intensity	-49.4	0.168	0.030
N3 (%) ~ LC intensity	60.0	0.036	0.064
REMS (%) ~ LC intensity	20.9	0.313	0.016
AHI ~ LC intensity	-84.5	0.102	0.044
WASO ~ LC intensity	62.1	0.760	0.001
Awakenings (/night) ~ LC intensity	6.2	0.885	<0.001
Micro-arousals (/hour of sleep) ~ LC intensity	-15.4	0.655	0.003
Arousals (/hour of NREMS) ~ LC intensity	-2.2	0.954	<0.001
Arousals (/hour of REMS) ~ LC intensity	-56.8	0.302	0.016
REMS latency ~ LC intensity	-37.7	0.800	<0.001
Fast spindles density ~ LC intensity	-7.1	0.013	0.090
Fast spindles amplitude ~ LC intensity	13.2	0.595	0.005
Fast spindles duration ~ LC intensity	0.0	0.805	<0.001
Fast spindles frequency ~ LC intensity	2.1	0.395	0.011
Number of fast spindles per train ~ LC intensity	-3.0	0.024	0.081
Percentage of fast spindles in trains ~ LC intensity	-73.0	0.009	0.107
Fast spindles density ~ LC intensity * APOE4 status	-5.0	0.365	0.011
Fast spindles amplitude ~ LC intensity * APOE4 status	5.7	0.907	0.002
Fast spindles duration ~ LC intensity * APOE4 status	0.5	0.134	0.027
Fast spindles frequency ~ LC intensity * APOE4 status	-14.5	0.002	0.131
Number of fast spindles per train ~ LC intensity * APOE4 status	2.0	0.411	0.008
Percentage of fast spindles in trains ~ LC intensity * APOE4 status	33.0	0.538	0.005
Fast spindles density ~ LC intensity * Amyloid status	0.2	1	0.002
Fast spindles amplitude ~ LC intensity * Amyloid status	27.2	0.600	<0.001
Fast spindles duration ~ LC intensity * Amyloid status	-0.2	0.685	0.002
Fast spindles frequency ~ LC intensity * Amyloid status	-10.7	0.051	0.057
Number of fast spindles per train ~ LC intensity * Amyloid status	2.3	0.390	0.010
Percentage of fast spindles in trains ~ LC intensity * Amyloid status	70.9	0.199	0.021

Supplementary table 3: Multiple regressions without covariates. The first column indicates the linear model tested, the second column corresponds to the regression coefficient, and the last column to the p-value of the correlation, or the interaction effect where tested. n=67. Linear regressions with permutations. No covariates were included in the models.

Model	Beta	p-value	R^2
Total sleep time ~ LC intensity + covariates	268.0	0.396	0.008
N1 (%) ~ LC intensity + covariates	7.4	0.812	<0.001
N2 (%) ~ LC intensity + covariates	4.2	0.915	<0.001
N3 (%) ~ LC intensity + covariates	-28.5	0.400	0.007
REMS (%) ~ LC intensity + covariates	19.9	0.327	0.009
AHI ~ LC intensity	-67.7	0.155	0.021
WASO ~ LC intensity	17.3	1	<0.001
Awakenings (/night) ~ LC intensity + covariates	64.2	0.108	0.025
Micro-arousals (/hour of sleep) ~ LC intensity + covariates	28.4	0.290	0.007
Arousals (/hour of NREMS) ~ LC intensity + covariates	48.2	0.133	0.016
Arousals (/hour of REMS) ~ LC intensity + covariates	-37.4	0.473	0.005
REMS latency ~ LC intensity + covariates	3.5	0.986	<0.001
Fast spindles density ~ LC intensity + covariates	-5.0	0.079	0.031
Fast spindles amplitude ~ LC intensity + covariates	-12.1	0.540	0.003
Fast spindles duration ~ LC intensity + covariates	-0.0	0.841	<0.001
Fast spindles frequency ~ LC intensity + covariates	2.5	0.329	0.011
Number of fast spindles per train ~ LC intensity + covariates	-1.5	0.127	0.025
Percentage of fast spindles in trains ~ LC intensity + covariates	-45.2	0.062	0.036
Fast spindles density ~ LC intensity * APOE4 status + covariates	9.5	0.062	0.022
Fast spindles amplitude ~ LC intensity * APOE4 status + covariates	16.1	0.669	0.002
Fast spindles duration ~ LC intensity * APOE4 status + covariates	-0.1	0.852	0.002
Fast spindles frequency ~ LC intensity * APOE4 status + covariates	10.1	0.022	0.058
Number of fast spindles per train ~ LC intensity * APOE4 status + covariates	1.6	0.534	0.001
Percentage of fast spindles in trains ~ LC intensity * APOE4 status + covariates	24.5	0.632	<0.001
Fast spindles density ~ LC intensity * Amyloid status + covariates	0.5	0.923	<0.001
Fast spindles amplitude ~ LC intensity * Amyloid status + covariates	-20.6	0.600	<0.001
Fast spindles duration ~ LC intensity * Amyloid status + covariates	0.2	0.492	0.001
Fast spindles frequency ~ LC intensity * Amyloid status + covariates	6.2	0.195	0.021
Number of fast spindles per train ~ LC intensity * Amyloid status + covariates	-1.2	0.641	0.005
Percentage of fast spindles in trains ~ LC intensity * Amyloid status + covariates	51.3	0.294	0.016

Supplementary table 4: Multiple regressions with covariates, including subjects from the Atlas set. The first column indicates the linear model tested, the second column corresponds to the regression coefficient, and the last column to the p-value of the correlation, or the interaction effect where tested. n=96. Linear regressions with permutations adjusted for age, sex, level of education, experimental group, AHI, and delay between LC-MRI and polysomnography acquisitions.

5. Troisième étude : *Big locus coeruleus, prolonged grief? A neuroimaging study in older adults*

Nous avons détaillé dans le cadre théorique l'implication du LC dans le stress, ainsi que dans différentes pathologies psychiatriques liées à celui-ci. Nous avons notamment détaillé les travaux étudiant le LC en imagerie dans la dépression et le trouble du stress post-traumatique. Cependant, un autre trouble lié au stress n'a jamais bénéficié de l'étude du LC en imagerie : le trouble du deuil prolongé.

Pourtant, la perte d'un être cher est l'un des évènements les plus stressants pouvant advenir au cours de la vie (D. W. Chan et al., 1984 ; Paykel, 1971 ; Thompson et al., 2020) et 70 à 90% des personnes de plus de 60 ans l'ont vécue au moins une fois (Treml et al., 2022 ; Williams et al., 2007). Bien que la majorité des personnes endeuillées réussisse à s'adapter à la perte, environ 10% développent un trouble du deuil prolongé (Lundorff et al., 2017). Ce trouble a récemment été défini dans la version révisée de la 5e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5-TR pour *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Text Revision*; American Psychiatric Association, 2023) comme une réaction intense de deuil et/ou une préoccupation pour la personne décédée, durant au moins 12 mois après le décès et associée·s à des symptômes invalidants, pouvant inclure une perturbation de l'identité, un déni ou un évitement des éléments rappelant la mort, une douleur émotionnelle et une solitude intenses, une difficulté à réintégrer les relations et activités que l'on avait avant le décès, un engourdissement émotionnel et le sentiment que la vie n'a pas de sens.

Ainsi, le trouble du deuil prolongé est lié à une mauvaise adaptation à un stress majeur pour le système de l'attachement : la perte d'un être cher (Simon, 2012). Cette mauvaise adaptation pourrait résulter d'une moindre capacité de régulation émotionnelle (Eisma & Stroebe, 2021 ; Gupta & Bonanno, 2011), ainsi que d'une perturbation de l'attention, incluant à la fois des comportements d'approche et d'évitement des stimuli liés au deuil (Eisma et al., 2025 ; Eisma & Stroebe, 2021 ; Freed et al., 2009 ; Maccallum et al., 2015 ; K. V. Smith et al., 2024). Ainsi, plusieurs études en IRM fonctionnelle ont montré l'implication dans ce trouble de régions cérébrales participant aux processus attentionnels : le réseau de la saillance, le cortex frontal, et le réseau du mode par défaut (Arizmendi et al., 2016 ; G. Chen et al., 2020 ; Hwang et al., 2025 ; O'Connor et al., 2008 ; Smallwood et al., 2021 ; Zhou et al., 2020 ; voir Le François et al., 2025 pour une étude dans la population de l'essai Age-Well).

A l'inverse, peu d'études ont apporté des preuves de l'implication du système de réponse au stress dans le trouble du deuil prolongé. Des études comparant des personnes ayant un trouble du deuil prolongé à des personnes avec un deuil intégré ont souvent montré un taux de cortisol plus faible au réveil (T. M. Mason & Duffy, 2018). De plus, la fréquence cardiaque des personnes ayant un trouble du deuil prolongé diminue lorsqu'elles parlent de leur deuil, et la réponse de leur système nerveux parasympathique à des stimuli émotionnels sans lien avec le deuil semble diminuée (Bonanno et al., 2007 ; LeBlanc et al., 2016). Il est notable que 40% des personnes ayant un trouble du deuil prolongé rapportent des symptômes de panique, c'est-à-dire la montée brusque d'une crainte ou d'un malaise intenses (DSM5-TR ; American Psychiatric Association, 2023), liée au deuil (Bui, Horenstein, et al., 2015). En effet, le LC joue un rôle important dans la genèse des attaques de panique (Gorman, 2003 ; Ripamonte et al., 2024). Plus largement, son implication dans la régulation de la vigilance et de l'attention, que nous avons détaillée dans le cadre théorique, suggère que le LC pourrait à la fois contribuer aux symptômes de panique et à la dérégulation de l'attention dans le trouble du deuil prolongé. Étudier le LC dans ce trouble apparaît donc particulièrement pertinent.

Ainsi, notre troisième étude avait pour objectif de déterminer si le volume du LC, ainsi que son activité, mesurée par la fALFF sur une séquence d'IRM fonctionnelle au repos, étaient associées aux symptômes de trouble du deuil prolongé. De plus, des études chez les rongeurs ont suggéré qu'un volume du LC plus élevé chez les femelles, lié à une arborisation dendritique plus importante et ainsi à une activité basale plus élevée et une réponse plus importante au stress, pourrait expliquer en partie le risque plus élevé de trouble du stress post-traumatique et de dépression observé chez les femmes (Bangasser et al., 2016 ; pour d'autres déterminants biologiques et sociaux liés au sexe et au genre, voir Altemus et al., 2014). Nous avons donc supposé que l'association entre le volume du LC et les symptômes de trouble du deuil prolongé pourrait être plus forte chez les femmes. Enfin, nous avons cherché à déterminer si ces associations étaient ou non indépendantes des symptômes de dépression, de stress et d'anxiété pouvant s'ajouter aux symptômes de trouble du deuil prolongé. Nous avons également mené des analyses exploratoires impliquant l'intensité du LC.

La population étudiée était issue de l'essai clinique Age-Well et incluait 101 personnes âgées de plus de 65 ans, sans trouble cognitif au moment de l'inclusion. La segmentation du LC a été réalisée avec l'algorithme ASHS-LC. L'appartenance des sujets à la population utilisée pour construire l'atlas ASHS-LC a donc été incluse comme covariable. Pour chaque sujet, nous disposions du volume et de l'intensité du LC, ainsi que des scores d'an-

xiété, de stress et de dépression mesurés par la *Depression, Anxiety, Stress Scale* (DASS). 85 participants et participantes avaient perdu un être cher depuis plus d'un an, permettant l'évaluation des symptômes de trouble du deuil prolongé par l'*Inventory of complicated grief* (ICG). La mesure de l'activité du LC par la fALFF en IRM fonctionnelle au repos était disponible pour 94 participants et participantes. Les associations entre les mesures de l'intégrité ou de l'activité du LC et les symptômes psychiatriques, ainsi que leur modulation par le sexe, ont été étudiées par régression linéaire avec permutations.

Nos résultats ont montré une association positive entre le volume du LC et les symptômes de trouble du deuil prolongé mesurés par l'ICG. Ainsi, les personnes ayant un score supérieur ou égal à 30 à l'ICG, correspondant à un trouble du deuil prolongé probable, présentaient un volume du LC plus élevé que les personnes ayant un score plus faible. Le volume du LC n'était pas associé aux symptômes d'anxiété, de stress et de dépression, soulignant la spécificité de l'association avec les symptômes de trouble du deuil prolongé. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative avec la fALFF, y compris avec le volume du LC. Cela pourrait s'expliquer par la faible résolution de l'IRM fonctionnelle du cerveau entier à 3T, qui pourrait être insuffisante pour mesurer l'activité d'une structure aussi petite que le LC. Aucune association étudiée n'était modulée par le sexe. Nos analyses exploratoires ont également révélé une association négative entre l'intensité du LC et les symptômes d'anxiété. Il n'y avait pas d'autre association entre l'intensité du LC et les autres symptômes psychiatriques étudiés.

Cette étude est la première à étudier l'implication du LC dans le trouble du deuil prolongé. Elle suggère qu'un volume du LC plus élevé pourrait favoriser le développement de ce trouble, ou en résulter. Un mécanisme pouvant potentiellement expliquer cette association serait qu'un volume du LC plus élevé soit lié à un développement plus important de son arborisation dendritique, le rendant plus sensible aux stimulations. Contrairement à ce qui était suggéré par les études menées chez des modèles murins, les associations entre le volume du LC et les symptômes psychiatriques n'étaient pas significativement modulées par le sexe. Il pourrait ainsi s'agir d'une spécificité des rongeurs. Plus largement, cette étude confirme l'importance de l'étude du LC en psychiatrie.

Ce travail fait l'objet d'un article en cours de préparation. Pour le moment, je n'ai pas eu l'opportunité de le présenter en congrès.

Big locus coeruleus, prolonged grief? A neuroimaging study in older adults

Emilie Foyard[1], Thomas Le François[1], Brigitte Landeau[1], Oriane Hébert[1], Gaël Chetelat[1], Eric Bui[2]*, Robin de Flores[1]* for the Medit-Ageing Research Group

[1] Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, UA20, NEUROPRESAGE, Cyceron, 14000 Caen, France

[2] Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, UMRS1077 - Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH) - (UMRS1077)

* Equal contribution as last author

Corresponding author at:

Robin de Flores

Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, UA20, NEUROPRESAGE, Cyceron, 14000 Caen, France

E-mail address: deflores@cyceron.fr

Short title: Big LC, prolonged grief? Neuroimaging in older adults

Keywords: Locus coeruleus, magnetic resonance imaging, prolonged grief disorder, stress, anxiety, depression

Background

Prolonged grief disorder (PGD) is characterized as intense yearning or preoccupation for the deceased lasting at least one year after the death, alongside attention dysregulation with approach-avoidance behavior towards grief-related stimuli. Unlike other brain areas involved in attention, the locus coeruleus (LC) was never studied in PGD. We thus aimed at studying associations of LC structural and functional imaging metrics with PGD symptoms, their specificity relative to other psychiatric symptoms, while assessing potential sex differences.

Methods

We included 101 participants from the AGEWELL clinical trial (58 women). LC volume was estimated using automatic segmentation on dedicated structural MRI. LC fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations was obtained from resting state functional MRI (n=94). PGD severity and probable presence were assessed through the inventory of complicated grief (ICG; n=85). All participants completed the Depression, Anxiety, Stress Scale. Associations and interactions were evaluated using multiple regressions with permutations.

Results

LC volume was positively associated with ICG score (R^2=0.06, p=0.01). Similarly, participants with probable PGD exhibited a higher LC volume (d=1.01, p=0.01). No other significant association between psychiatric symptoms or probable PDG and LC imaging was found. Sex uniquely marginally modulated the association between LC volume and stress score (R^2=0.04, p=0.08), such that a marginal positive association emerged in women (R^2=0.07, p=0.06).

Conclusion

PGD symptoms and probable PGD were positively associated with LC volume, which showed also a marginal positive association with stress in women. Thus, LC volume is a promising PGD biomarker, and may help better understand the higher prevalence of stress related disorders in women.

Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European Project. Trial registration number: EudraCT:2016–002,441–36; IDRCB:2016-A01767–44; ClinicalTrials. gov Identifier: NCT02977819

1. INTRODUCTION

The loss of a loved one is among the most stressful life events (D. W. Chan et al., 1984; Paykel, 1971; Thompson et al., 2020) and is experienced by 70 to 90% of older adults (Treml et al., 2022; Williams et al., 2007). Although the majority will successfully adapt to the loss, about 10% of them will go on to develop a prolonged grief disorder (PGD) (Lundorff et al., 2017). PGD was recently defined in the text revision of the Fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR; American Psychiatric Association, 2023) as an intense yearning and/or preoccupation for the deceased lasting at least 12 months after the death, associated with disruptive symptoms including identity disruption, disbelief or avoidance of reminders of the death, intense emotional pain and loneliness, difficulty reintegrating one's relationships and activities, emotional numbness, and feeling that life is meaningless.

Like post-traumatic stress disorder (PTSD), PGD occurs after a clearly identifiable stress event, triggering a stress response that would be time-limited in the majority of people, but persists over time in these disorders. Thus, PGD was conceptualized as a post-loss stress disorder (Simon, 2012). The nature of the stress event, however, differs: while in PTSD, the event is sudden and violent (in other words, traumatic), in PGD, the event is the loss of an attachment figure, constituting a major stressor to the attachment system (Simon, 2012). Failure to adapt to the loss may result from impaired emotion regulation (Eisma & Stroebe, 2021; Gupta & Bonanno, 2011) and attention disruption, resulting in co-occurring approach and avoidance behavior of grief-related stimuli (Eisma et al., 2025; Eisma & Stroebe, 2021; Freed et al., 2009; Maccallum et al., 2015; K. V. Smith et al., 2024). Disruption of the activity of brain regions involved in attention was indeed confirmed by functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies. They showed that among bereaved individuals, those with PGD exhibited different activation and functional connectivity patterns in the salience network and the frontal cortex, involved in attention toward external stimuli (Seeley, 2019), as well as in the default mode (DMN) networks, involved in attention toward internal representations, including rumination (Arizmendi et al., 2016; Blair et al., 2025; G. Chen et al., 2020; Hwang et al., 2025; O'Connor et al., 2008; Smallwood et al., 2021; Zhou et al., 2020, see Le François et al., 2025 for a study in the present study's population).

In contrast, evidence supporting the involvement of the stress system in PGD remains limited. Comparisons of PGD patients to healthy bereaved participants often showed reduced cortisol levels at wake (T. M. Mason & Duffy, 2018). While no differences in

baseline heart rate and markers of sympathetic or parasympathetic tone were reported, PGD patients present with a reduced heart rate when they talk about the loss, and may have a reduced parasympathetic response to grief-unrelated emotional stimuli (Bonanno et al., 2007; LeBlanc et al., 2016). Importantly, 40% of PGD patients report grief-related panic (i.e., abrupt surge of fear arousal (Craske et al., 2010)) symptoms, which are often accompanied by distress and anticipatory worry, and are associated with increased PGD severity (Bui, Horenstein, et al., 2015). One brain region playing a crucial role in panic attack generation is the locus coeruleus (LC) (Gorman, 2003; Ripamonte et al., 2024). This nucleus is more broadly involved in arousal, and importantly, in attention regulation (Aston-Jones et al., 1991). Thus, this nucleus may both contribute to panic symptoms and attention dysregulation in PGD. However, it was never studied in this disorder.

LC integrity can be assessed with recently developed dedicated structural MRI sequences. They allow to visualize the LC as a white spot (Keren et al., 2015), whose intensity is thought to reflect both its integrity and past activity (Bachman et al., 2022, 2023; Mather et al., 2017; Priovoulos et al., 2020; Trujillo et al., 2019, 2023; T. Watanabe et al., 2019), and whose volume can also be measured. This approach was successfully used to study LC alteration in other psychiatric conditions involving the LC and showing a high comorbidity with PGD, namely depression and PTSD (Borodovitsyna et al., 2020; Bui, Horenstein, et al., 2015; Kitayama et al., 1997; Komischke-Konnerup et al., 2021; L. Li et al., 2018; Ressler & Nemeroff, 1999). Most studies comparing people with MDD and healthy controls (HC) reported a lower LC intensity in people with MDD (Guinea-Izquierdo et al., 2021; Sasaki et al., 2010; Shibata et al., 2007, 2008), but no association with depressive symptoms severity was found (Calarco et al., 2022; Shibata et al., 2007). Conversely, people with a PTSD showed a higher LC intensity than HC, consistent with an increased LC activity in this disorder (McCall et al., 2024). Another study showed that the ratio between LC volume and total brainstem volume was higher in people with higher anxiety symptoms, both in continuous analyses and group comparisons (Morris, Tan, et al., 2020).

In addition, LC fMRI studies were also conducted in these disorders. One reported that participants currently experiencing depression had reduced LC activity and connectivity in response to target sensory stimuli (del Cerro et al., 2020). Similarly, in rs-fMRI, complex LC connectivity changes were reported in people with MDD (Maturana-Quijada et al., 2025), and depression and anxiety symptoms were associated with connectivity changes similar to those associated with older age in healthy adults (Veréb et al., 2023). In addition, people with PTSD exhibited a higher LC activation and connectivity with

the amygdala in response to unpredictable loud sounds, suggesting a LC involvement in hyperarousal symptoms (Naegeli et al., 2018).

The present study therefore aimed to test the hypotheses that LC volume and activity (measured using the Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF) from rs-fMRI) would be associated with PGD symptoms. Further, as rodent studies suggested that a bigger LC in female, with increased dendritic arborization, basal activity and activation by stress may partly explain the higher risk depression and PTSD observed in women (Bangasser et al., 2016, for other sex-specific biological and social determinants see Altemus et al., 2014), we hypothesized that associations of LC volume and activity with PGD symptoms may be stronger in women. Finally, we aimed to assess whether these associations were independent of co-occurring depression, stress, and anxiety symptoms. Exploratory analyses involving LC intensity were also carried out.

2. METHODS AND MATERIALS

Participants

One hundred and one participants from the Age-Well randomized clinical trial of the Med-it-Ageing European Project (Poisnel et al., 2018) were included in the present study. Participants recruited from the general population from November 2016 until March 2018, were older than 65 years, native French speakers, retired for at least 1 year, educated for at least 7 years, and performed within the normal range on standardized cognitive tests. They did not show evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including alcohol or drug abuse), history of cerebrovascular disease, presence of a chronic disease or acute unstable illness, and current or recent medication usage that may interfere with cognitive functioning. Participants were randomized into 3 groups. One group received an 18-month meditation training, another group received an equivalent non-native language (English) training, and the third group received no intervention.

Procedures

Data used in this study were acquired during the second post-intervention visit which took place from October 2020 until November 2022 (between 2.5 and 3 years after the end of the intervention). The different analysis groups and reasons of exclusions are detailed in Figure 1. Demographics of the study population are reported in Table 1. The Age-Well randomized clinical trial was approved by the local ethics committee (*Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III, Caen, France*; trial registration number: EudraCT:2016–002,441–36; IDRCB:2016-A01767–44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819), and was conducted in accordance with Good Clinic Practice guidelines. All participants gave written informed consent prior to the participating.

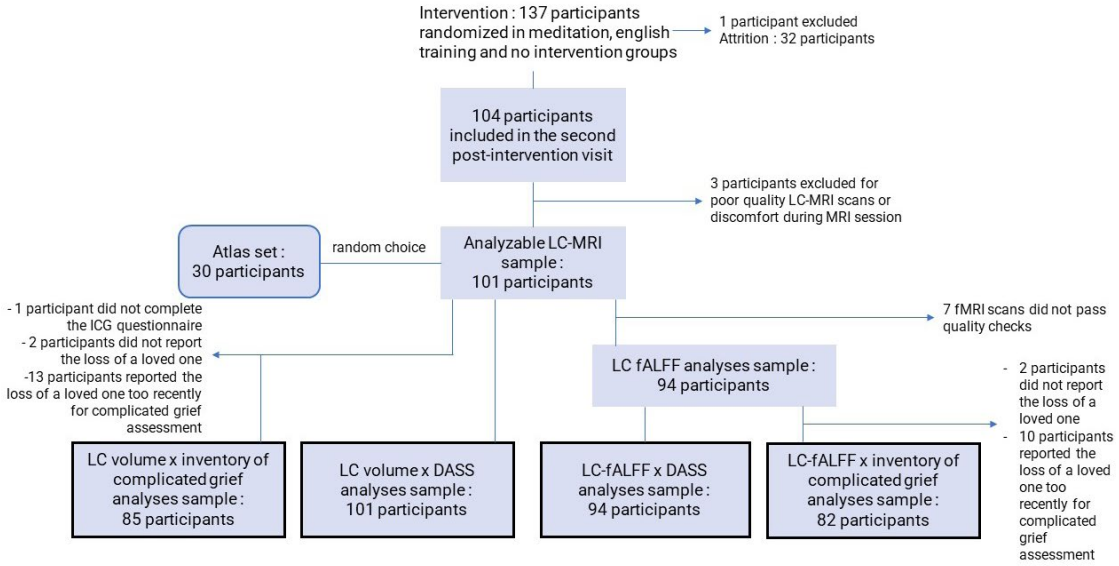


Figure 1 • Study population flow chart

	Full analyses set
N	101
Age (years ± SD)	73.77 (± 3.56)
Gender (F,M)	58/43
Education (years ± SD)	13.32 (± 3.02)
LC volume (mm^3 ± SD)	27.28 (± 2.58)
LC fALFF (a.u. ± SD)	0.97 (± 0.04)
ICG score (mean ± SD)	14.71 (± 10.37)
Probable PGD (yes: ICG>30/no: ICG<30/NA)	9/76/16
DASS Anxiety score (mean ± SD)	2.92 (± 3.34)
DASS Stress score (mean ± SD)	5.91 (± 5.01)
DASS Depression score (mean ± SD)	4.04 (± 5.33)

SD: standard deviation, F: female, M: male, LC: locus coeruleus, fALFF: fractional amplitude of low frequency fluctuation, ICG: Inventory of Complicated Grief, DASS: Depression Anxiety Stress Scale

Table 1 • Demographics of the population and main variables of interest

MRI data acquisition

All participants underwent MR scans at the Cyceron center (Caen, France) using a 3T General Electric Healthcare SIGNA Premier scanner. First, T1-weighted 3D BRAVO sagittal structural images (referred to as T1-weighted MRI in the rest of the manuscript) were acquired (Repetition Time (TR) = 7.2 ms; Echo Time (TE) = 2.9 ms; flip angle = 6°; 180 slices; slice thickness = 1 mm; Field of View (FoV) = 256 × 256 mm^2; matrix = 256 × 256; in-plane resolution = 1 × 1 mm^2; acquisition time = 5 min 28). In addition, 3 ultra-high resolution T1-weighted TSE images with additional magnetization transfer contrast (referred to as LC-MRI in the rest of the manuscript) were acquired aligned with the anatomic axis of each participant's brainstem (Repetition Time (TR) = 660 ms; Echo Time (TE) = 12 ms; MT pulse duration = 16 ms; MT offset = 1200 Hz; slice thickness = 3 mm; Field of View (FoV) = 216 × 216 mm^2; matrix = 512 × 512; in-plane resolution = 0.42 × 0.42 mm^2; number of signal averages (NSA): 2; acquisition time = 4 min 17). The three scans were then coregistered and averaged using SPM 12 as well as resampled to a resolution of 0.3 × 0.3 × 0.75 mm^3 with a Sinc interpolation kernel using c3d (https://github.com/pyushkevich/c3d). Also, a T2-weighted spin echo anatomical acquisition was performed (3D-CUBE T2 sagittal; ASSET = 2; TR = 2500 ms; TE = 100 ms; flip angle = 90°; 180 contiguous slices; slice thickness = 1 mm; field of view = 256 × 256mm^2; in-plane resolution = 1x1mm^2). In a separate session, 10-min resting-state functional MRI (rs-fMRI) scans were obtained using an interleaved 2D GRE-EPI T2*-sequence designed to reduce geometric distortions using parallel imaging, short TE, and small voxel resolution (2D-GradientEcho EPI T2*axial; ASSET = 3; TR = 2400 ms; TE = 30 ms; flip angle = 85°; 44 contiguous slices; slice thickness = 2.8 mm; field of view = 200 × 200 mm^2; in-plane resolution = 2.5 × 2.5 mm^2; 280 volumes). Additionally, non-Echo-Planar Imaging (EPI) T2* volumes were obtained (2D-GRE T2*axial; ASSET = 2.5; TR = 600 ms; TE = 16 ms; flip angle = 20°; 70 contiguous slices; slice thickness = 2 mm; field of view = 256 × 256 mm^2; in-plane resolution = 2 × 2 mm^2). To minimize head motion during the acquisition, the heads of the participants were stabilized using foam pads. Participants were equipped with earplugs and were asked to keep their eyes closed but not to fall asleep during the 10-min scan. The lights in the scanner room were turned off.

LC integrity measures

The LC were automatically segmented in LC-MRI native space using "Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields" (ASHS) (de Flores et al., 2025; Foyard, Blanchard, et al., 2026). Briefly, the LC of 30 randomly chosen subjects were manually segmented in LC-MRI native space. These subjects are referred to as the atlas set in the rest of the manuscript. Manual segmentations were used for training ASHS (Yushkevich et al., 2015), which was subsequently used for automatic segmentation of the LC of all subjects (n=101). Mean intensity in the segmented bilateral LC ROI was extracted from LC-MRI images. Mean intensity from a reference region, defined as a cube of 729 mm^3 in the rostral pontomesencephalic area in MNI space and converted to the native space of each subject, was also extracted. LC intensity was computed as the ratio between intensity extracted from LC ROI and intensity extracted from the reference region, as classically done in the literature (Doppler et al., 2021; K. Y. Liu et al., 2017).

fALFF maps

fALFF maps were generated based on previous publications (D. Clewett et al., 2025; L. Huang et al., 2026; Yuan et al., 2018; Zou et al., 2008). Specifically, white matter and cerebrospinal fluid masks were obtained from T1-weighted MRI probability maps from SPM 12, thresholded at 0.9 and eroded, respectively of 3 × 3 × 3 voxels and 1 × 1 × 1 voxels using c3d. In Python 2.9.5, these masks were used for extraction of 5 high-variance confounds from rs-fMRI images. Motion parameters from rs-fMRI scans were obtained in SPM 12 were used to compute 24 Friston movement regressors. Rs-fMRI images were detrended and corrected for high variance confounds and movement regressors. A 2 mm full-width at half-maximum (FWHM) gaussian filter and band-pass filter from 0.01 to 0.08 Hz were applied. Then, a fast Fourier transform was applied and additional masking was performed to ensure exclusion of frequencies outside of the 0.01-0.08 Hz interval. The obtained frequency spectrum was converted as a power spectrum by calculating the magnitude and squaring it. ALFF was finally calculated as the sum of the power spectrum. The same steps without band pass filtering and masking only frequency outside of a 0-0.25 Hz interval were applied to obtain the sum of the full power spectrum. fALFF was calculated as the ratio between ALFF and the sum of the full power spectrum in the same voxel. A whole-brain mask was obtained from the sum of grey matter, white matter and cerebrospinal fluid T1-weighted MRI probability maps of SPM 12, thresholded at 0.1 and used to divide fALFF by whole-brain fALFF. Finally, fALFF maps were upsampled to a

voxel size of 0.5 × 0.5 × 0.5 mm^3 with c3d. Python code used for fALFF map creation can be found in the Supplementary methods.

LC fALFF

LC-MRI were co-registered to T1-weighted MRI with a rigid registration using antsRegistrationSyN.sh. All registrations were visually inspected. When the images were not correctly aligned, a manual rigid registration was performed in ITK-Snap and given as initial registration in antsRegistrationSyN.sh. The affine transform file obtained was used for the transformation of LC segmentation from ASHS to T1-weighted MRI space with a voxel size of 0.5 × 0.5 × 0.5 mm^3 using the WarpImageMultiTransform command. White matter T1-weighted probability maps from SPM 12 were upsampled to a voxel size of 0.5 × 0.5 × 0.5 mm^3 and thresholded at 0.01. These masks were applied to LC segmentations in T1-weighted MRI space, in order to exclude voxels from the 4th ventricle. LC fALFF was extracted as the mean of fALFF signal inside of the masked LC segmentations.

Psychiatric symptoms questionnaires

The 19-item self-report Inventory of Complicated Grief (ICG; Prigerson et al., 1995) was used to assess PGD symptom severity among participants who lost a loved one more than one year earlier. Each item was scored on a Likert scale ranging from 0 (never) to 4 (always), yielding total scores ranging from 0 to 76, with higher scores indicating higher PGD symptom severity. An ICG score of ICG ≥ 30 was used as the cutoff for probable PGD (Shear et al., 2011).

The 42-items self-report Depression, Anxiety and Stress Scales (DASS; Lovibond & Lovibond, 1995) is designed to assess three related dimensions of negative emotional states: depression, anxiety, and stress over the past week. Each subscale comprises 14 items rated on a 4-point Likert scale ranging from 0 (“Did not apply to me at all”) to 3 (“Applied to me very much or most of the time”). Subscale scores therefore range from 0 to 42, with higher scores indicating greater symptom severity.

Statistical analyses

Linear regressions with permutations were performed with the lmPerm/2.1.0 package in RStudio (Posit team, 2025), to test for associations between LC volume or fALFF and psychiatric symptoms scores (ICG, DASS anxiety, stress and depression), as well as

presence or absence of probable PGD (ICG>30 or ICG<30). Then, sex was added as a modulator in each model which had a continuous independent variable to test for interaction effects. Permutations were stopped when one of the following criteria was met: the standard error of the estimated p was less than p × 0.001, or 100,000 permutations were performed. All analyses were corrected for age, sex, level of education, experimental group, serotonergic reuptake inhibitor use and GABA-A positive allosteric modulator use (the only participant using other neuroleptic medication also used both of those). Anxiety, stress and depression DASS scores were also separately added as covariates to additional models testing the association between LC volume or fALFF and ICG score.

Additional analyses

Further, the association between LC volume and fALFF was tested with the same statistical approach as the main analyses, with no covariate. Associations between LC intensity and psychiatric symptoms scores were tested similarly, corrected for age, sex, level of education, experimental group, serotoninergic reuptake inhibitor use and GABA-A positive allosteric modulator use.

Sensitivity analyses were run by removing covariates or subjects from the atlas set from each of the main analyses' statistical model.

3. RESULTS

Associations of LC volume and fALFF with psychiatric symptoms

Associations of LC volume and fALFF with psychiatric symptoms' severity are illustrated in Figure 1. We found a significant positive association between LC volume and ICG score (R^2=0.06, p=0.01), but no association with anxiety (R^2<0.01, p=1), stress (R^2=0.01, p=0.23) and depression (R^2<0.01, p=0.42) DASS scores. Similarly, the association between LC fALFF and ICG score did not reach significance (R^2=0.03, p=0.12), and we found no association with anxiety (R^2<0.01, p=0.82), stress (R^2<0.01, p=0.52) and depression (R^2<0.01, p=0.57) DASS scores. The association between LC volume and ICG score was still significant after correction for anxiety (R^2=0.06, p=0.01), stress (R^2=0.06, p=0.01) and depression (R^2=0.04, p=0.03) DASS scores.

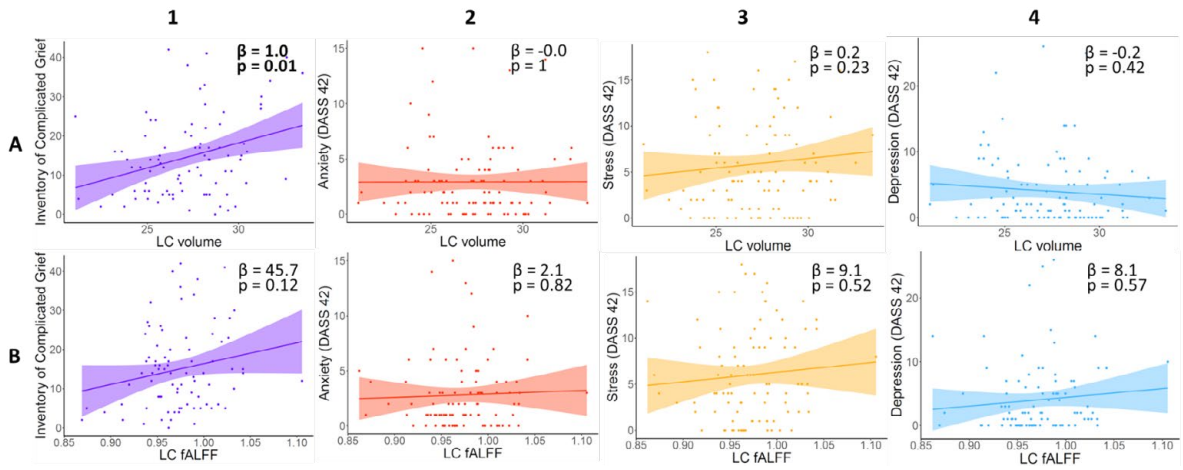


Figure 2 • Associations between LC volume or fALFF and psychiatric symptoms scores. (1) Association of (A) LC volume and (B) LC fALFF and (1) ICG score, (2) anxiety (3) stress and (4) depression DASS scores. Linear regressions with permutations corrected for age, sex, level of education, experimental group, serotoninergic reuptake inhibitor use and GABA-A positive allosteric modulator use. LC: locus coeruleus, fALFF: fractional amplitude of low frequency fluctuation, ICG: Inventory of Complicated Grief, DASS: Depression Anxiety Stress Scale

Differences of LC volume and fALFF between participants with and without probable PGD are illustrated in Figure 2. Higher LC volumes were found in participants with probable PGD (R^2=1.01, p=0.01), while no fALFF difference was found (d=0.34, p=0.38).

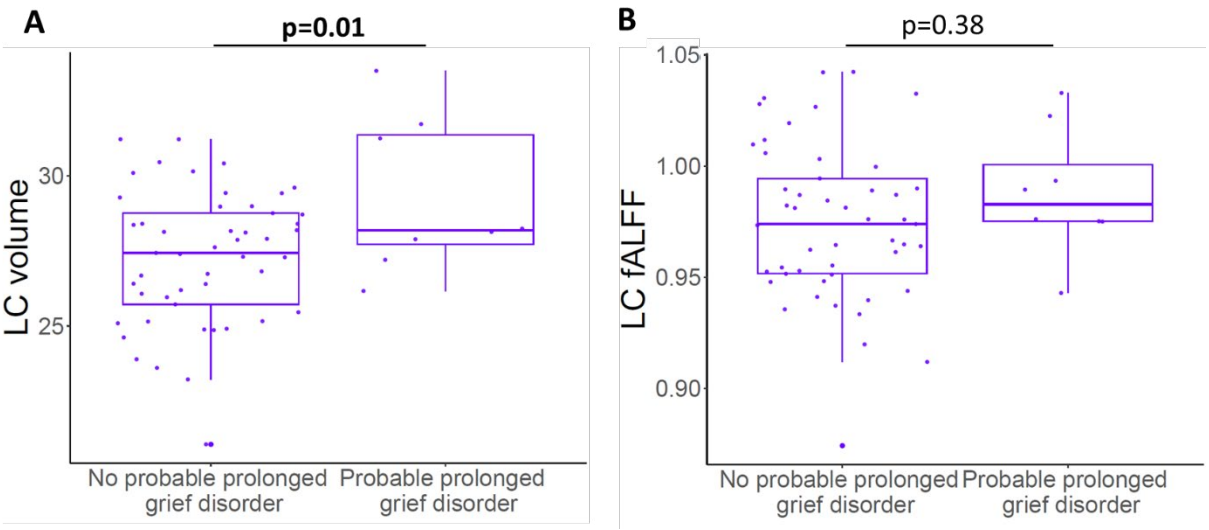


Figure 3 • LC volume or fALFF difference between participants with and without probable prolonged grief disorder. (1) LC volume and (2) LC fALFF differences between participants with and without probable prolonged grief disorder. Linear regressions with permutations corrected for age, sex, level of education, experimental group, serotoninergic reuptake inhibitor use and GABA-A positive allosteric modulator use. LC: locus coeruleus, fALFF: fractional amplitude of low frequency fluctuation

Sex interactions on associations of LC volume and fALFF with psychiatric symptoms

Sex interactions on associations of LC volume and fALFF with psychiatric symptoms' scores are illustrated in Figure 4. Differences of LC volume and fALFF between participants with and without probable PGD in each sex are illustrated in Figure 5. Sex did not moderate the associations of LC volume or fALFF with ICG (volume: R^2=0.04, p=0.90, fALFF: R^2=0.04, p=0.27), anxiety (volume: R^2<0.01, p=1, fALFF: R^2<0.01, p=1) and depression (volume: R^2<0.01, p=0.66, fALFF: R^2<0.01, p=0.59) scores. However, the association between LC volume and stress DASS score was marginally moderated by sex (R^2=0.04, p=0.08), such that there was a positive association between LC volume and stress in women that almost reached statistical significance (R^2=0.07, p=0.06), while no association was found in men (R^2=0.04, p=0.19). Sex did not modulate the association between fALFF and stress DASS score (R^2<0.01, p=0.91).

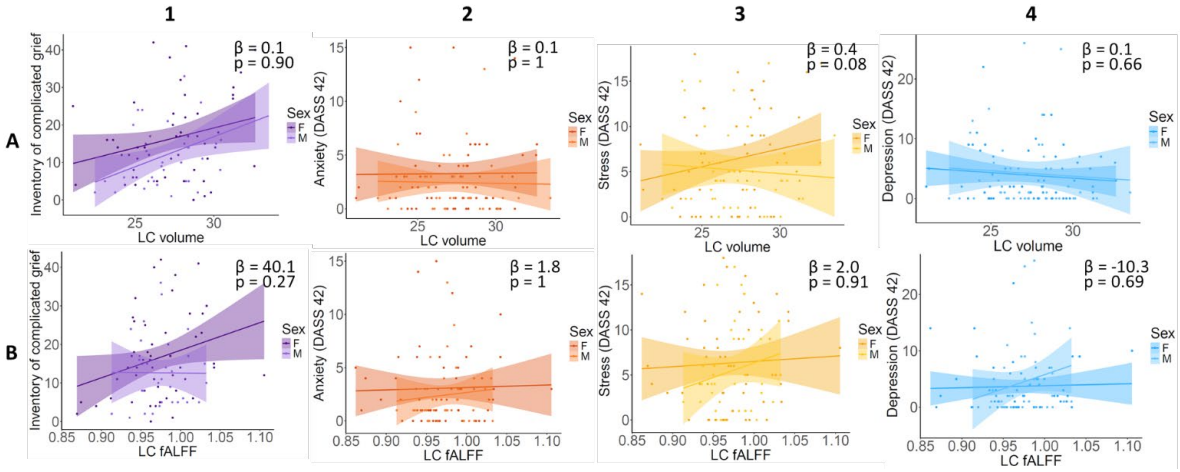


Figure 4 • Sex interactions on associations between LC volume or fALFF and psychiatric symptoms scores. Sex interaction on the association of (A) LC volume and (B) LC fALFF and (1) ICG score, (2) anxiety (3) stress and (4) depression DASS scores. Linear regressions with permutations corrected for age, sex, level of education, experimental group, serotoninergic reuptake inhibitor use and GABA-A positive allosteric modulator use. LC: locus coeruleus, fALFF: fractional amplitude of low frequency fluctuation, ICG: Inventory of Complicated Grief, DASS: Depression Anxiety Stress Scale

Additional results

No association between LC volume and LC fALFF was found (R^2<0.01, p=1).

There was no association between LC intensity and ICG (R^2<0.01, p=0.49), stress (R^2<0.01, p=0.56), or depression (R^2<0.01, p=0.73) score. However, there was a negative association between LC intensity and anxiety DASS score (R^2=0.07, p<0.01).

Removing covariates did not affect associations between LC volume or fALFF and psychiatric symptoms, except for a marginal positive association that emerged between LC fALFF and ICG (R^2=0.04, p=0.08). Most interactions of sex on these associations were also unaffected, but the marginal interaction between sex and LC volume to predict DASS stress score was further away from significance (R^2=0.02, p=0.21). For more details, see Supplementary table 1.

Similarly, removing participants from the atlas set did not alter the results, except for a marginal positive association that emerged between LC volume and DASS stress score. Most interactions of sex on these associations were also unaffected, but a significant negative interaction between LC volume and sex to predict presence or absence of probable PGD emerged (R^2=0.09, p=0.05). For more details, see Supplementary table 2.

4. DISCUSSION

The present study aimed at assessing the links between LC imaging metrics and PGD symptoms, their specificity relative to other psychiatric symptoms, and their interactions with sex. We found that LC volume was uniquely associated with PGD symptoms, independently of stress, anxiety and depression assessed with DASS questionnaires. Similarly, participants with probable PGD exhibited a higher LC volume than participants without probable PGD. No association between LC fMRI activity, measured as fALFF, and psychiatric symptoms was found. However, the direction of non-significant associations of LC fALFF with PGD symptoms and group was similar to that of the associations between LC volume and PGD. Finally, sex marginally modulated the association between LC volume and DASS stress score, such that women exhibited a marginally positive association, while no association was found in men.

The positive association between LC volume and ICG score supports the hypothesis that a higher LC volume may favor psychiatric conditions, possibly through a higher LC activity and response to stress (Morris, Tan, et al., 2020; Reyes, 2025). We found no association between LC fALFF and LC volume, and the association between LC fALFF and ICG score did not reach significance, but it was positive, in line with this hypothesis. This result should however be interpreted cautiously, given the lack of significance, and because LC fALFF was measured through 3T fMRI, which low resolution is not the best suited for imaging a small structure such as the LC. Importantly, the association between LC volume and ICG score was independent of anxiety, stress and depression symptoms, highlighting a unique link between LC volume and PGD. However, the association between LC volume and psychiatric symptoms appears to exist in other conditions, as an association with anxiety symptoms was previously reported in a population mixing healthy controls and people with an anxiety disorder (Morris, Tan, et al., 2020). Participants included in the present study had no psychiatric diagnosis; thus, a lower variability in anxiety symptoms may explain why we did not replicate this association in our population. Furthermore, the LC is not the sole subcortical structure whose increased volume appears to relate to bereavement and to higher stress and anxiety symptoms. Indeed, amygdala volume was shown to be increased in bereaved individuals (Acosta et al., 2021) and conditions related to PGD, including generalized anxiety disorder (De Bellis et al., 2000; Etkin et al., 2009; Schienle et al., 2011) or “reaction to severe stress and an adjustment disorder” linked to long-term occupational stress (Savic, 2015).

The association between LC volume and ICG score showed no interaction with sex, suggesting that the relation between LC volume and PGD symptoms is similar between men and women. Interestingly, extensive work carried out in rodents showed that females have a bigger LC than males in some rat strains. More importantly, female LC dendritic length and response curve to corticotropin-releasing factor (CRF) – the hormone mediating the effect of stressor exposure on the LC – are similar in a control condition to those of male pre-exposed to a stressor (Bangasser et al., 2010; Curtis et al., 2006). Furthermore, while males' LC CRF receptors are internalized in response to stress, they are recruited at the plasma membrane in females, which may explain why stress increases long-term LC basal activity in females only (Bangasser et al., 2010). The increase of LC activity in response to CRF was shown to mediate rodent behaviors thought to reflect anxiety, such as freezing (Koob, 1999). Thus, we expected sex to modulate the association between LC volume and DASS anxiety score, which was not the case. In addition, the association between LC volume and DASS stress scores was only marginally moderated by sex, such that a marginal positive association emerged in women. Interestingly, we nonetheless showed a negative association between LC intensity and anxiety, so LC intensity may be more sensitive to anxiety changes than LC volume in our population.

This study has notable strengths. LC volume and intensity were measured on a high-resolution magnetization transfer sequence, previously shown to allow sensitive and reliable detection of the LC (X. Chen et al., 2014b). LC segmentation was performed using an automatic segmentation algorithm trained on 30 subjects from our study population, ensuring tailored and reproducible LC segmentation (de Flores et al., 2025).

The results should however be interpreted in the light of some limitations. Psychiatric symptoms and presence or absence of probable PGD were assessed through self-report questionnaires, which can be subject to biases such as social desirability, misinterpretation of questions, or inappropriate use of anchors (Bui, Mauro, et al., 2015). These questionnaires are however validated tools, showing good reliability and validity (Crawford & Henry, 2003; Prigerson et al., 1995). LC fALFF was obtained from 3T fMRI, whose resolution is low relative to the small LC size. The sample included a low proportion of individuals with probable PGD. Although this may enhance the generalizability of associations with PGD symptoms to the general population, this yielded unbalanced samples for group comparisons. Finally, the cross-sectional design did not allow for assessing causality.

Overall, this study, carried out in older adults, provides the first evidence linking LC volume with PGD symptoms. This association was independent of anxiety, stress and depression symptoms. A marginal association between stress and LC volume nonetheless emerged in women. Further studies measuring LC activity with higher resolution MRI sequences, in resting state but also in task-based settings with grief-related stimuli, are needed to assess whether the links between LC volume and PGD symptoms stem from a higher LC activity, as hinted by the non-significant association found with LC fALFF at 3T. Longitudinal studies should also aim at confirming causality, potentially positing a higher LC volume as one of PGD risk factors. If a causal role of LC activity in PGD symptoms is confirmed, treatments aiming at reducing LC activity, such as alpha-2 agonists, may prove useful for treating this disorder.

Acknowledgements:

The authors thank Marine Faure, Jeanne Lepetit, Marie Saville, and the Cyceron MRI-PET staff members for help with recruitment and neuroimaging data acquisition; INSERM administrative, financial, and legal departments; INSERM Transfert (Delphine Smagghe); Aurélia Cognet and Valérie Lefranc for administrative support; the sponsor (Pole de Recherche Clinique at INSERM, Dr. Hélène Espérou); the Euclid Team (Dr Eric Frison) for data management; and the participants of the study and their families. This work was performed on a facility of France Life Imaging network (grant ANR-11-INBS-0006).

The Age-Well randomized clinical trial is part of the Medit-Ageing project and is supported by the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696), Région Normandie (Label d'Excellence), Fondation d'Entreprise mmA des Entrepreneurs du Futur, Fondation recherche Alzheimer and Fondation Alzheimer. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) is the sponsor. This work was also supported by the Région Normandie through a doctoral contract "RIN 100%". Funding sources are not involved in the study design, data acquisition, data analysis, data interpretation or manuscript writing.

Members of the Medit-Ageing research group:

Name	**First Name**	**Degree**	**Country**	**City**	**Organisation Name**	**Email**
Champetier	Pierre	MSc	France	Caen	U1077 - INSERM	champetier@cyceron.fr
Chauveau	Léa	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	leachauveau@yahoo.com / chauveau@cyceron.fr
Chocat	Anne	MD	France	Caen	UA20 - INSERM	annechocat@orange.fr
Collette	Fabienne	PhD	Belgium	Liège	UNIVERSITE DE LIEGE	f.collette@uliege.be
Czajko	Sebastien	MSc	France	Lyon	U1028 - INSERM	sebastien.czajko@inserm.fr
Dautricourt	Sophie	MD,PhD	France	Caen/ Lyon	UA20 - INSERM	dautricourt@cyceron.fr / sophie.dautricourt@gmail.com

De La Sayette	Vincent	MD, PhD	France	Caen	CHU CAEN	delasayette-v@chu-caen.fr
Delarue	Marion	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	delarue@cyceron.fr
Espérou	Hélène	MD	France	Paris	PRC Inserm	helene.esperou@inserm.fr
Fauvel	Séverine	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	sfauvel@cyceron.fr
Felisatti	Francesca	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	felisatti@cyceron.fr
Frison	Eric	MD, PhD	France	Bordeaux	EUCLID/ F-CRIN clinical trials platform	Eric.Frison@isped.u-bordeaux2.fr / eric.frison@u-bordeaux.fr
Gonneaud	Julie	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	gonneaud@cyceron.fr
Haudry	Sacha	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	sacha.haudry@gmail.com / shaudry@cyceron.fr
Hamel	Anaïs	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	hamel@cyceron.fr
Klimecki	Olga	PhD	Switzerland	Geneva	UNIVERSITE DE GENEVE	Olga.Klimecki@unige.ch
Kuhn	Elizabeth	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	kuhn@cyceron.fr
Lefranc	Valérie	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	lefranc@cyceron.fr
Lehodey	Asrar	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	lehodey@cyceron.fr
Lutz	Antoine	PhD	France	Lyon	U1028 - INSERM	antoine.lutz@inserm.fr
Marchant	Natalie	PhD	United-Kingdom	London	University College London	n.marchant@ucl.ac.uk
Mezenge	Florence	BA	France	Caen	UA20 - INSERM	mezenge@cyceron.fr
Ourry	Valentin	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	ourry@cyceron.fr

Palix	Cassandre	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	palix@cyceron.fr
Poisnel	Géraldine	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	poisnel@cyce-ron.fr
Rauchs	Géraldine	PhD	France	Caen	UA20 - INSERM	rauchs@cycer-on.fr
Salmon	Eric	MD, PhD	Belgium	Liège	UNIVERSITE DE LIEGE	eric.salmon@uliege.be
Touron	Edelweiss	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	touron@cycer-on.fr
Turpin	Anne-Laure	MSc	France	Caen	UA20 - INSERM	turpin@cycer-on.fr
Vuilleumier	Patrik	MD	Switzer-land	Geneve	UNIVERSITE DE GENEVE	patrik.vuil-leumier@uni-ge.ch
Wirth	Miranka	PhD	Germany	Dresden	German Center for Neurode-generative Diseases	miranka.wirth@dzne.de

Disclosure: Each author has nothing to declare.

References

Acosta, H., Jansen, A., & Kircher, T. (2021). Larger bilateral amygdalar volumes are associated with affective loss experiences. Journal of Neuroscience Research, 99(7), 1763-1779. https://doi.org/10.1002/jnr.24835

Altemus, M., Sarvaiya, N., & Neill Epperson, C. (2014). Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. Frontiers in Neuroendocrinology. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004

Arizmendi, B., Kaszniak, A. W., & O'Connor, M.-F. (2016). Disrupted prefrontal activity during emotion processing in complicated grief: An fMRI investigation. NeuroImage, 124, 968-976. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.054

Aston-Jones, G., Shipley, M. T., Chouvet, G., Ennis, M., van Bockstaele, E., Pieribone, V., Shiekhattar, R., Akaoka, H., Drolet, G., Astier, B., Charléty, P., Valentino, R. J., & Williams, J. T. (1991). Chapter 4 - Afferent regulation of locus coeruleus neurons: Anatomy, physiology and pharmacology. In C. D. Barnes & O. Pompeiano (Éds.), Progress in Brain Research (Vol. 88, p. 47-75). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63799-1

Bachman, S. L., Cole, S., Yoo, H. J., Nashiro, K., Min, J., Mercer, N., Nasseri, P., Thayer, J. F., Lehrer, P., & Mather, M. (2023). Daily heart rate variability biofeedback training decreases locus coeruleus MRI contrast in younger adults in a randomized clinical trial. International Journal of Psychophysiology, 193, 112241. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.08.014

Bachman, S. L., Nashiro, K., Yoo, H., Wang, D., Thayer, J. F., & Mather, M. (2022). Associations between locus coeruleus MRI contrast and physiological responses to acute stress in younger and older adults. Brain Research, 1796, 148070. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148070

Bangasser, D. A., Curtis, A., Reyes, B. a. S., Bethea, T. T., Parastatidis, I., Ischiropoulos, H., Van Bockstaele, E. J., & Valentino, R. J. (2010). Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: Potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology. Molecular Psychiatry, 15(9), 896-904. https://doi.org/10.1038/mp.2010.66

Bangasser, D. A., Wiersielis, K. R., & Khantsis, S. (2016). Sex differences in the locus coeruleus-norepinephrine system and its regulation by stress. Brain Research, New Evidence for Heterogeneous Organization and Actions of the Central Noradrenergic Transmitter System, 1641, 177-188. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.021

Blair, N. P., Hwang, G., Ward, B. D., Claesges, S. A., Webber, A. R., Hainsworth, K. R., Wang, Y., Reynolds, C. F., Stein, E. A., & Goveas, J. S. (2025). Disrupted Large-Scale Brain Network Connectivity in Prolonged Grief Disorder: Relationship With Grief-Related Avoidance, Yearning, and Intrusive Thoughts. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2025.07.011

Bonanno, G. A., Neria, Y., Mancini, A., Coifman, K. G., & Et., A. (2007). Is there more to complicated grief than depression and posttraumatic stress disorder? A test of incremental validity. Journal of Abnormal Psychology. https://doi.org/10.1037/0021-843x.116.2.342

Borodovitsyna, O., Duffy, B. C., Pickering, A. E., & Chandler, D. J. (2020). Anatomically and functionally distinct locus coeruleus efferents mediate opposing effects on anxiety-like behavior. Neurobiology of Stress, 13, 100284. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100284

Bui, E., Horenstein, A., Shah, R., Skritskaya, N. A., Mauro, C., Wang, Y., Duan, N., Reynolds, C. F., Zisook, S., Shear, M. K., & Simon, N. M. (2015). Grief-related panic symptoms in Complicated Grief. Journal of Affective Disorders, 170, 213-216. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.028

Bui, E., Mauro, C., Robinaugh, D. J., Skritskaya, N. A., Wang, Y., Gribbin, C., Ghesquiere, A., Horenstein, A., Duan, N., Reynolds, C., Zisook, S., Simon, N. M., & Shear, M. K. (2015). The Structured Clinical Interview for Complicated Grief: Reliability, Validity, and Exploratory Factor Analysis. Depression and Anxiety, 32(7), 485-492. https://doi.org/10.1002/da.22385

Calarco, N., Cassidy, C. M., Selby, B., Hawco, C., Voineskos, A. N., Diniz, B. S., & Nikolova, Y. S. (2022). Associations between locus coeruleus integrity and diagnosis, age, and cognitive performance in older adults with and without late-life depression: An exploratory study. NeuroImage: Clinical, 36, 103182. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103182

Chan, D. W., Chan-Ho, M. W., & Chan, T. S. C. (1984). Life event scaling: The Chinese experience. Social Science & Medicine. https://doi.org/10.1016/0277-9536(84)90060-1

Chen, G., Ward, B. D., Claesges, S. A., Li, S.-J., & Goveas, J. S. (2020). Amygdala functional connectivity features in grief: A pilot longitudinal study. The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 28(10), 1089-1101. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.02.014

Chen, X., Huddleston, D. E., Langley, J., Ahn, S., Barnum, C. J., Factor, S. A., Levey, A. I., & Hu, X. (2014). Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. Magnetic Resonance Imaging, 32(10), 1301-1306. https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.07.003

Clewett, D., Huang, R., & Davachi, L. (2025). Locus coeruleus activation « resets » hippocampal event representations and separates adjacent memories. Neuron, 113(15), 2521-2535.e8. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.05.013

Craske, M. G., Kircanski, K., Epstein, A., Wittchen, H.-U., Pine, D. S., Lewis-Fernández, R., & Hinton, D. (2010). Panic disorder : A review of DSM-IV panic disorder and proposals for DSM-V. Depression and Anxiety, 27(2), 93-112. https://doi.org/10.1002/da.20654

Crawford, J. R., & Henry, J. D. (2003). The Depression Anxiety Stress Scales (DASS): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. The British Journal of Clinical Psychology, 42(Pt 2), 111-131. https://doi.org/10.1348/014466503321903544

Curtis, A. L., Bethea, T., & Valentino, R. J. (2006). Sexually Dimorphic Responses of the Brain Norepinephrine System to Stress and Corticotropin-Releasing Factor. Neuropsychopharmacology, 31(3), 544-554. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300875

De Bellis, M. D., Casey, B. J., Dahl, R. E., Birmaher, B., & Et., A. (2000). A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. Biological Psychiatry. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00835-0

de Flores, R., Blanchard, T., Foyard, E., Naveau, M., Delcroix, N., Chauveau, L., Landeau, B., Vivien, D., Yushkevich, P. A., Chételat, G., & Group, M.-A. research. (2025). Fully automated segmentation of the locus coeruleus: Application to assess the effects of age, sex and education. medRxiv [Preprint], 2025.01.08.25320149. https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149

del Cerro, I., Martínez-Zalacaín, I., Guinea-Izquierdo, A., Gascón-Bayarri, J., Viñas-Diez, V., Urretavizcaya, M., Naval-Baudin, P., Aguilera, C., Reñé-Ramírez, R., Ferrer, I., Menchón, J. M., Soria, V., & Soriano-Mas, C. (2020). Locus coeruleus connectivity alterations in late-life major depressive disorder during a visual oddball task. NeuroImage: Clinical, 28, 102482. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102482

Doppler, C. E. J., Kinnerup, M. B., Brune, C., Farrher, E., Betts, M., Fedorova, T. D., Schaldemose, J. L., Knudsen, K., Ismail, R., Seger, A. D., Hansen, A. K., Stær, K., Fink, G. R., Brooks, D. J., Nahimi, A., Borghammer, P., & Sommerauer, M. (2021). Regional locus coeruleus degeneration is uncoupled from noradrenergic terminal loss in Parkinson's disease. Brain: A Journal of Neurology, 144(9), 2732-2744. https://doi.org/10.1093/brain/awab236

Eisma, M. C., de Lang, T. A., Christodoulou, K., Schmitt, L. O., Boelen, P. A., & de Jong, P. J. (2025). Prolonged grief symptoms and lingering attachment predict approach behavior toward the deceased. Journal of Traumatic Stress, 38(2), 284-295. https://doi.org/10.1002/jts.23124

Eisma, M. C., & Stroebe, M. S. (2021). Emotion Regulatory Strategies in Complicated Grief: A Systematic Review. Behavior Therapy, 52(1), 234-249. https://doi.org/10.1016/j.beth.2020.04.004

Etkin, A., Prater, K. E., Schatzberg, A. F., Menon, V., & Greicius, M. D. (2009). Disrupted Amygdalar Subregion Functional Connectivity and Evidence of a Compensatory Network in Generalized Anxiety Disorder. Archives of General Psychiatry, 66(12), 1361-1372. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.104

Foyard, E., Blanchard, T., Landeau, B., Chauveau, L., Naveau, M., Poisnel, G., Bui, E., Chetelat, G., & de Flores, R. (2026). Altered locus coeruleus links to atrophy and hypometabolism in individuals with high Alzheimer's disease biomarkers. Alzheimer's & Dementia, 22(3), e71212. https://doi.org/10.1002/alz.71212

Freed, P. J., Yanagihara, T. K., Hirsch, J., & Mann, J. J. (2009). Neural Mechanisms of Grief Regulation. Biological psychiatry, 66(1), 33-40. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.019

Gorman, J. M. (2003). Does the Brain Noradrenaline Network Mediate the Effects of the CO2 Challenge? Journal of Psychopharmacology. https://doi.org/10.1177/02698811030173005

Guinea-Izquierdo, A., Giménez, M., Martínez-Zalacaín, I., Cerro, I. del, Canal-Noguer, P., Blasco, G., Gascón, J., Reñé, R., Rico, I., Camins, A., Aguilera, C., Urretavizcaya, M., Ferrer, I., Menchón, J. M., Soria, V., & Soriano-Mas, C. (2021). Lower Locus Coeruleus MRI intensity in patients with late-life major depression. PeerJ, 9, e10828. https://doi.org/10.7717/peerj.10828

Gupta, S., & Bonanno, G. A. (2011). Complicated grief and deficits in emotional expressive flexibility. Journal of Abnormal Psychology. https://doi.org/10.1037/a0023541

Huang, L., Jabakhanji, R., Vigotsky, A. D., Branco, P., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2026). Revisiting Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF) in Resting-State fMRI: Clarifications and Improvements. Human Brain Mapping, 47(5), e70506. https://doi.org/10.1002/hbm.70506

Hwang, G., Blair, N. P., Ward, B. D., McAuliffe, T. L., Claesges, S. A., Webber, A. R., Hainsworth, K. R., Wang, Y., Reynolds, C. F., Stein, E. A., & Goveas, J. S. (2025). Amygdala-centered emotional processing in Prolonged Grief Disorder: Relationship with clinical symptomatology. Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging, 10(12), 1284-1293. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.12.008

Keren, N. I., Taheri, S., Vazey, E. M., Morgan, P. S., Granholm, A.-C. E., Aston-Jones, G. S., & Eckert, M. A. (2015). Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. NeuroImage, 113, 235-245. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.020

Kitayama, I., Yaga, T., Kayahara, T., Nakano, K., Murase, S., Otani, M., & Nomura, J. (1997). Long-Term Stress Degenerates, But Imipramine Regenerates, Noradrenergic Axons in the Rat Cerebral Cortex. Biological Psychiatry, 42(8), 687-696. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00502-1

Komischke-Konnerup, K. B., Zachariae, R., Johannsen, M., Nielsen, L. D., & O'Connor, M. (2021). Co-occurrence of prolonged grief symptoms and symptoms of depression, anxiety, and posttraumatic stress in bereaved adults: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders Reports, 4, 100140. https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100140

Koob, G. F. (1999). Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. Biological Psychiatry, 46(9), 1167-1180. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00164-X

Le François, T., Hilberdink, C. E., Haelewyn, A., Lehodey, A., Soussi, C., Delarue, M., Hébert, O., Landeau, B., Chételat, G., & Bui, E. (2025). Resting-state functional connectivity of the rostral and dorsal anterior cingulate cortex in older bereaved adults. Journal of Affective Disorders, 385, 119382. https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.05.042

LeBlanc, N. J., Unger, L. D., & McNally, R. J. (2016). Emotional and physiological reactivity in Complicated Grief. Journal of Affective Disorders, 194, 98-104. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.024

Li, L., Feng, X., Zhou, Z., Zhang, H., Shi, Q., Lei, Z., Shen, P., Yang, Q., Zhao, B., Chen, S., Li, L., Zhang, Y., Wen, P., Lu, Z., Li, X., Xu, F., & Wang, L. (2018). Stress Accelerates Defensive Responses to Looming in Mice and Involves a Locus Coeruleus-Superior Colliculus Projection. Current Biology, 28(6), 859-871.e5. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.02.005

Liu, K. Y., Marijatta, F., Hämmerer, D., Acosta-Cabronero, J., Düzel, E., & Howard, R. J. (2017). Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 83, 325-355. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.023

Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. Behaviour Research and Therapy, 33(3), 335-343. https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)00075-u

Lundorff, M., Holmgren, H., Zachariae, R., Farver-Vestergaard, I., & O'Connor, M. (2017). Prevalence of prolonged grief disorder in adult bereavement: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders, 212, 138-149. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.01.030

Maccallum, F., Sawday, S., Rinck, M., & Bryant, R. A. (2015). The push and pull of grief: Approach and avoidance in bereavement. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 48, 105-109. https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.02.010

Mason, T. M., & Duffy, A. R. (2018). Complicated Grief and Cortisol Response: An Integrative Review of the Literature. Journal of the American Psychiatric Nurses Association. https://doi.org/10.1177/1078390318807966

Mather, M., Yoo, H. J., Clewett, D. V., Lee, T.-H., Greening, S. G., Ponzio, A., Min, J., & Thayer, J. F. (2017). Higher locus coeruleus MRI contrast is associated with lower parasympathetic influence over heart rate variability. NeuroImage, 150, 329-335. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.025

Maturana-Quijada, P., Chavarría-Elizondo, P., del Cerro, I., Martínez-Zalacaín, I., Juaneda-Seguí, A., Guinea-Izquierdo, A., Gascón-Bayarri, J., Reñé, R., Urretavizcaya, M., Menchón, J. M., Ferrer, I., Soria, V., & Soriano-Mas, C. (2025). Effective connectivity of the locus coeruleus in patients with late-life Major Depressive Disorder or mild cognitive impairment. Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health, 18(3), 199-207. https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2024.02.002

McCall, A., Forouhandehpour, R., Celebi, S., Richard-Malenfant, C., Hamati, R., Guimond, S., Tuominen, L., Weinshenker, D., Jaworska, N., McQuaid, R. J., Shlik, J., Robillard, R., Kaminsky, Z., & Cassidy, C. M. (2024). Evidence for Locus Coeruleus-Norepinephrine System Abnormality in Military Posttraumatic Stress Disorder Revealed by Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging. Biological Psychiatry, 96(4), 268-277. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.01.013

Morris, L. S., Tan, A., Smith, D. A., Grehl, M., Han-Huang, K., Naidich, T. P., Charney, D. S., Balchandani, P., Kundu, P., & Murrough, J. W. (2020). Sub-millimeter variation in human locus coeruleus is associated with dimensional measures of psychopathology: An in vivo ultra-high field 7-Tesla MRI study. NeuroImage: Clinical, 25, 102148. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102148

Naegeli, C., Zeffiro, T., Piccirelli, M., Jaillard, A., Weilenmann, A., Hassanpour, K., Schick, M., Rufer, M., Orr, S. P., & Mueller-Pfeiffer, C. (2018). Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder. Biological Psychiatry, 83(3), 254-262. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.021

O'Connor, M.-F., Wellisch, D. K., Stanton, A. L., Eisenberger, N. I., Irwin, M. R., & Lieberman, M. D. (2008). Craving love? Enduring grief activates brain's reward center. NeuroImage, 42(2), 969-972. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.256

Paykel, E. S. (1971). Scaling of Life Events. Archives of General Psychiatry. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750160052010

Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., de La Sayette, V., Rauchs, G., Salmon, E., Vuilleumier, P., Frison, E., Maillard, A., Vivien, D., Lutz, A., Chételat, G., & Medit-Ageing Research Group. (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 4(1), 714-723. https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.011

Posit team. (2025). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software. PBC, Boston, MA. https://doi.org/http://www.posit.co/

Prigerson, H. G., Maciejewski, P. K., Reynolds, C. F., Bierhals, A. J., Newsom, J. T., Fasiczka, A., Frank, E., Doman, J., & Miller, M. (1995). Inventory of complicated grief: A scale to measure maladaptive symptoms of loss. Psychiatry Research, 59(1), 65-79. https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02757-2

Priovoulos, N., van Boxel, S. C. J., Jacobs, H. I. L., Poser, B. A., Uludag, K., Verhey, F. R. J., & Ivanov, D. (2020). Unraveling the contributions to the neuromelanin-MRI contrast. Brain Structure and Function, 225(9), 2757-2774. https://doi.org/10.1007/s00429-020-02153-z

Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. Biological Psychiatry, 46(9), 1219-1233. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00127-4

Reyes, B. A. S. (2025). The Locus Coeruleus: Anatomy, Physiology, and Stress-Related Neuropsychiatric Disorders. European Journal of Neuroscience, 61(7), e70111. https://doi.org/10.1111/ejn.70111

Ripamonte, G. C., Fonseca, E. M., Frias, A. T., Patrone, L. G. A., Vilela-Costa, H. H., Silva, K. S. C., Szawka, R. E., Bícego, K. C., Zangrossi, H., Plummer, N. W., Jensen, P., & Gargaglioni, L. H. (2024). Locus coeruleus noradrenaline depletion and its differential impact on CO2-induced panic and hyperventilation in male and female mice. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 134, 111063. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111063

Sasaki, M., Shibata, E., Ohtsuka, K., Endoh, J., Kudo, K., Narumi, S., & Sakai, A. (2010). Visual discrimination among patients with depression and schizophrenia and healthy individuals using semiquantitative color-coded fast spin-echo T1-weighted magnetic resonance imaging. Neuroradiology, 52(2), 83-89. https://doi.org/10.1007/s00234-009-0595-7

Savic, I. (2015). Structural Changes of the Brain in Relation to Occupational Stress. Cerebral Cortex, 25(6), 1554-1564. https://doi.org/10.1093/cercor/bht348

Schienle, A., Ebner, F., & Schäfer, A. (2011). Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 261(4), 303-307. https://doi.org/10.1007/s00406-010-0147-5

Seeley, W. W. (2019). The Salience Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. Journal of Neuroscience, 39(50), 9878-9882. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019

Shear, M. K., Simon, N., Wall, M., Zisook, S., Neimeyer, R., Duan, N., Reynolds, C., Lebowitz, B., Sung, S., Ghesquiere, A., Gorscak, B., Clayton, P., Ito, M., Nakajima, S., Konishi, T., Melhem, N., Meert, K., Schiff, M., O'Connor, M.-F., … Keshaviah, A. (2011). Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. Depression and Anxiety, 28(2), 103-117. https://doi.org/10.1002/da.20780

Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Otsuka, K., Endoh, J., Terayama, Y., & Sakai, A. (2008). Use of Neuromelanin-Sensitive MRI to Distinguish Schizophrenic and Depressive Patients and Healthy Individuals Based on Signal Alterations in the Substantia Nigra and Locus Ceruleus. Biological Psychiatry, Glutamatergic Mechanisms of Schizophrenia Vulnerability and Treatment, 64(5), 401-406. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.021

Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Otsuka, K., & Sakai, A. (2007). Reduced signal of locus ceruleus in depression in quantitative neuromelanin magnetic resonance imaging: NeuroReport, 18(5), 415-418. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328058674a

Simon, N. M. (2012). Is Complicated Grief a Post-Loss Stress Disorder? Depression and Anxiety, 29(7), 541-544. https://doi.org/10.1002/da.21979

Smallwood, J., Bernhardt, B. C., Leech, R., Bzdok, D., Jefferies, E., & Margulies, D. S. (2021). The default mode network in cognition: A topographical perspective. Nature Reviews Neuroscience, 22(8), 503-513. https://doi.org/10.1038/s41583-021-00474-4

Smith, K. V., Wild, J., & Ehlers, A. (2024). From loss to disorder: The influence of maladaptive coping on prolonged grief. Psychiatry Research, 339, 116060. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116060

Thompson, R. R., Holman, E. A., & Silver, R. C. (2020). Worst Life Events and Media Exposure to Terrorism in a Nationally Representative U.S. Sample. Journal of Traumatic Stress, 33(6), 984-993. https://doi.org/10.1002/jts.22534

Treml, J., Linde, K., Engel, C., Glaesmer, H., Hinz, A., Luck, T., Riedel-Heller, S., Sander, C., & Kersting, A. (2022). Loss and grief in elderly people: Results from the LIFE-Adult-Study. Death Studies, 46(7), 1621-1630. https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1824203

Trujillo, P., Aumann, M. A., & Claassen, D. O. (2023). Neuromelanin-sensitive MRI as a promising biomarker of catecholamine function. Brain, 147(2), 337-351. https://doi.org/10.1093/brain/awad300

Trujillo, P., Petersen, K. J., Cronin, M. J., Lin, Y.-C., Kang, H., Donahue, M. J., Smith, S. A., & Claassen, D. O. (2019). Quantitative magnetization transfer imaging of the human locus coeruleus. NeuroImage, 200, 191-198. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.049

Veréb, D., Mijalkov, M., Canal-Garcia, A., Chang, Y.-W., Gomez-Ruiz, E., Gerboles, B. Z., Kivipelto, M., Svenningsson, P., Zetterberg, H., Volpe, G., Betts, M., Jacobs, H. I., & Pereira, J. B. (2023). Age-related differences in the functional topography of the locus coeruleus and their implications for cognitive and affective functions. eLife, 12, RP87188. https://doi.org/10.7554/eLife.87188

Watanabe, T., Tan, Z., Wang, X., Martinez-Hernandez, A., & Frahm, J. (2019). Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. Brain Structure and Function, 224(4), 1609-1625. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01858-0

Williams, B. R., Sawyer Baker, P., Allman, R. M., & Roseman, J. M. (2007). Bereavement Among African American and White Older Adults. Journal of Aging and Health. https://doi.org/10.1177/0898264307299301

Yuan, Y., Zhu, Y., Song, Y., Zhao, Y., Yan, X., Chen, W., Li, M., Gong, J., Mu, K., Wang, J., Zhang, H., & Chen, Z. (2018). Morphological and Functional Changes of Locus Coeruleus in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Animal Models. Neuroscience, 372, 141-153. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.12.044

Yushkevich, P. A., Pluta, J. B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E. C., Mancuso, L., Kliot, D., Das, S. R., & Wolk, D. A. (2015). Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. Human Brain Mapping, 36(1), 258-287. https://doi.org/10.1002/hbm.22627

Zhou, H.-X., Chen, X., Shen, Y.-Q., Li, L., Chen, N.-X., Zhu, Z.-C., Castellanos, F. X., & Yan, C.-G. (2020). Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. NeuroImage, 206, 116287. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116287

Zou, Q.-H., Zhu, C.-Z., Yang, Y., Zuo, X.-N., Long, X.-Y., Cao, Q.-J., Wang, Y.-F., & Zang, Y.-F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. Journal of Neuroscience Methods, 172(1), 137-141. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.012

SUPPLEMENTARIES

Supplementary tables

Model	n	Beta	p-value	R^2
ICG score ~ LC volume	85	1.3	0.004	0.098
Anxiety DASS score ~ LC volume	101	0.0	1	<0.001
Stress DASS score ~ LC volume	101	0.2	0.287	0.011
Depression DASS score ~ LC volume	101	-0.2	0.370	0.008
LC volume ~ Presence or absence of probable PGD	85	2.7	0.003	0.106
ICG score ~ LC fALFF	82	53.4	0.082	0.039
Anxiety DASS score ~ LC fALFF	94	3.1	0.720	0.001
Stress DASS score ~ LC fALFF	94	10.5	0.440	0.007
Depression DASS score ~ LC fALFF	94	13.7	0.322	0.010
LC fALFF ~ Presence or absence of probable PGD	82	0.0	0.298	0.013
ICG score ~ LC volume * Sex	85	-0.3	0.554	0.003
Anxiety DASS score ~ LC volume * Sex	101	0.0	1	<0.001
Stress DASS score ~ LC volume * Sex	101	0.3	0.215	0.017
Depression DASS score ~ LC volume * Sex	101	-0.0	1	<0.001
LC volume ~ Presence or absence of probable PGD * Sex	85	-0.9	0.388	0.008
ICG score ~ LC fALFF * Sex	82	37.0	0.297	0.013
Anxiety DASS score ~ LC fALFF * Sex	94	-3.5	1	0.001
Stress DASS score ~ LC fALFF * Sex	94	-13.2	0.442	0.007
Depression DASS score ~ LC fALFF * Sex	94	-23.4	0.190	0.019
LC fALFF ~ Presence or absence of probable PGD * Sex	82	0.0	0.543	0.004

Supplementary table 1: Multiple regressions without covariates. The first column indicates the linear model tested, the second column corresponds to the sample size, the third to the regression coefficient, and the last column to the p-value of the correlation, or the interaction effect where tested. Linear regressions with permutations. No covariates were included in the models. LC: locus coeruleus, fALFF: fractional amplitude of low frequency fluctuation, ICG: Inventory of Complicated Grief, DASS: Depression Anxiety Stress Scale

Model	n	Beta	p-value	R^2
ICG score ~ LC volume + covariates	58	1.4	0.022	0.079
Anxiety DASS score ~ LC volume + covariates	71	0.2	0.331	0.015
Stress DASS score ~ LC volume + covariates	71	0.5	0.063	0.051
Depression DASS score ~ LC volume + covariates	71	-0.1	0.871	<0.001
LC volume ~ Presence or absence of probable PGD + covariates	58	2.5	0.012	0.092
ICG score ~ LC fALFF + covariates	57	41.7	0.212	0.026
Anxiety DASS score ~ LC fALFF + covariates	67	-1.5	0.877	<0.001
Stress DASS score ~ LC fALFF + covariates	67	8.9	0.580	0.004
Depression DASS score ~ LC fALFF + covariates	67	5.5	0.770	0.001
LC fALFF ~ Presence or absence of probable PGD + covariates	57	0.0	0.473	0.009
ICG score ~ LC volume * Sex + covariates	58	0.0	0.967	0.010
Anxiety DASS score ~ LC volume * Sex + covariates	71	0.1	0.386	<0.001
Stress DASS score ~ LC volume * Sex + covariates	71	0.5	0.062	0.009
Depression DASS score ~ LC volume * Sex + covariates	71	0.1	1	0.001
LC volume ~ Presence or absence of probable PGD * Sex + covariates	58	-2.5	0.045	0.091
ICG score ~ LC fALFF * Sex + covariates	57	45.4	0.325	0.010
Anxiety DASS score ~ LC fALFF * Sex + covariates	67	-0.3	1	<0.001
Stress DASS score ~ LC fALFF * Sex + covariates	67	-3.1	1	0.009
Depression DASS score ~ LC fALFF * Sex + covariates	67	-17.1	0.501	0.001
LC fALFF ~ Presence or absence of probable PGD * Sex + covariates	57	0.0	0.797	0.029

Supplementary table 2: Multiple regressions excluding subjects from the atlas set. The first column indicates the linear model tested, the second column corresponds to the sample size, the third to the regression coefficient, and the last column to the p-value of the correlation, or the interaction effect where tested. Linear regressions with permutations corrected for age, sex, level of education, experimental group, serotoninergic reuptake inhibitor use and GABA-A positive allosteric modulator use. LC: locus coeruleus, fALFF: fractional amplitude of low frequency fluctuation, ICG: Inventory of Complicated Grief, DASS: Depression Anxiety Stress Scale

Supplementary methods

Python code used for fALFF calculation:

```
import os
import glob
import numpy as np
import nibabel as nib
from nilearn import image
from nilearn.image import high_variance_confounds, clean_img, smooth_img,
resample_to_img
from scipy import ndimage
from joblib import Parallel, delayed
from tqdm import tqdm
from nilearn.signal import clean
from scipy.fftpack import fft

# ============================================================
# CONFIGURATION
# ============================================================

# Source directory
ROOT_RESTING_STATE = “path_to_resting_state”
ROOT_STRUCT = “path_to_structural”

# Output directory
OUTPUT_DIR = “output_directory”

# Parameters of image and image cleaning
TR = 2.382
N_HVC_WM = 5    # Number of high variance confounds for the white matter
N_HVC_CSF = 5   # Number of high variance confounds for the CSF

# Filename pattern
FUNC_PATTERN = “waa*.nii” # Pre-treated functional file (not smoothed)
REALIGN_PATTERN = “rp_*.txt”     # Movement parameters (6 columns)
```

```
# Execution parameters
N_JOBS = 1  # Number of subjects to run in parallel (put 1 to test memory)

# ============================================================
# CALCULUS FUNCTIONS
# ============================================================

def compute_friston24(rp_file):
    """Compute 24 Friston movement regressors."""
    cur = np.genfromtxt(rp_file)
    prev = np.vstack((cur[0], cur[:-1]))
    friston24 = np.hstack((cur, prev, cur**2, prev**2)).astype(np.float32)
    return friston24

def compute_alff(func_img, tr, brain_mask, low_freq=0.01, high_freq=0.08):
    """Compute ALFF for a 4D fMRI image within the specified frequency band."""
    data = func_img.get_fdata()
    n_voxels = np.prod(data.shape[:3])
    n_timepoints = data.shape[3]

    # Reshape to 2D array: voxels x time
    data_2d = data.reshape(n_voxels, n_timepoints)
    brain_mask_2d = brain_mask.reshape(n_voxels)

    # Mask voxels with any NaNs
    valid_voxels = ~np.isnan(data_2d).any(axis=1)
    clean_data_2d = data_2d
    clean_data_2d[~valid_voxels] = 0


    # Bandpass filtering using nilearn.signal.clean
    filtered_data = clean(clean_data_2d.T,
                          t_r=tr,
                          low_pass=high_freq,
                          high_pass=low_freq,
                          standardize=False).T
```

```
    full_filtered_data = clean(clean_data_2d.T,
                       t_r=tr,
                       standardize=False).T

    # FFT along time axis
    fft_complex = np.fft.fft(filtered_data, axis=1)
    full_fft_complex = np.fft.fft(full_filtered_data, axis=1)

    # Frequencies
    freqs = np.fft.fftfreq(n_timepoints, d=tr)

    # Only positive frequencies (excluding zero frequency)
    total_freqs_mask = (freqs > 0) & (freqs <= 0.25)

    # Find indices for frequency band (only positive frequencies)
    ALFF_freq_mask = (freqs >= low_freq) & (freqs <= high_freq)

    # Calculate power spectrum (square of magnitude)
    power_spectrum = np.abs(fft_complex[:, ALFF_freq_mask]) ** 2
    full_power_spectrum = np.abs(full_fft_complex[:, total_freqs_mask]) ** 2

    # Sum power over frequency band
    sum_power = np.sum(power_spectrum, axis=1)
    total_power = np.sum(full_power_spectrum, axis=1)

    # Mask 0 voxels in total_power to avoid division by 0, and calculate fractional power
    valid_power_mask = total_power > 0
    valid_power_mask = valid_power_mask*brain_mask_2d
    fractional_power = np.zeros_like(sum_power)
    fractional_power[valid_power_mask] = sum_power[valid_power_mask] / total_
power[valid_power_mask]
    fractional_power[~valid_power_mask] = 0

    # Normalize by N^2 and take square root to get ALFF
    falff = np.sqrt(fractional_power) / n_timepoints

    # Reshape back to 3D volume
```

```
    falff_img_data = falff.reshape(data.shape[:3])

    nonzero_falff_img_data = falff_img_data[falff_img_data.nonzero()]
    nonzero_brain_mask = brain_mask[falff_img_data.nonzero()]
    mean_falff = nonzero_falff_img_data[nonzero_brain_mask].mean()
    falff_scaled = falff_img_data / mean_falff

    # Create new Nifti image with ALFF data and same affine/header as input
    falff_img = nib.Nifti1Image(falff_scaled, affine=func_img.affine, header=func_img.
header)

    return falff_img

def process_one_subject(sid_folder):
    “””Full pipeline for one subject.”””
    try:
        subject_path = os.path.join(ROOT_REPOS, sid_folder)

        # 1. File identification
        # Search in subject file directly or recursively
        f_list = glob.glob(os.path.join(subject_path, “**”, FUNC_PATTERN),
recursive=True)
        r_list = glob.glob(os.path.join(subject_path, “**”, REALIGN_PATTERN),
recursive=True)

        if not f_list or not r_list:
            return sid_folder, “SKIP (Missing functional or movement file)”

        func_file = f_list[0]
        rp_file = r_list[0]
        func_img = nib.load(func_file)



        # 2. Confounds preparation

        # Identification des masques de segmentation tissulaire
```

```
    wm_list = glob.glob(os.path.join(OUTPUT_DIR, “masks”, f”{sid_folder}_
eroded3_first_wm_mask_c3d0.9_resampled.nii”))
    csf_list = glob.glob(os.path.join(OUTPUT_DIR, “masks”, f”{sid_folder}_
eroded1_first_csf_mask_c3d0.9_resampled.nii”))
    brain_list = glob.glob(os.path.join(OUTPUT_DIR, “masks”, f”{sid_folder}_brain_
mask_resampled.nii”))

    wm_mask = nib.load(wm_list[0])
    wm_mask = nib.Nifti1Image(wm_mask.get_fdata(),func_img.affine, header=func_
img.header.copy())

    csf_mask = nib.load(csf_list[0])
    csf_mask = nib.Nifti1Image(csf_mask.get_fdata(),func_img.affine, header=func_
img.header.copy())

    brain_img = nib.load(brain_list[0])
    brain_mask = brain_img.get_fdata().astype(bool) #convertie en array booléenne

    if not wm_list or not csf_list or not brain_list:
        return sid_folder, “SKIP (Missing white matter, csf or full brain masks)”

    #Movements
    motion = compute_friston24(rp_file)

    # Compute igh variance confounds
    wm_hvc = high_variance_confounds(func_img, mask_img=wm_mask, n_
confounds=N_HVC_WM, percentile=100.)
    csf_hvc = high_variance_confounds(func_img, mask_img=csf_mask, n_
confounds=N_HVC_CSF, percentile=100.)

    # Concatenation and de-mean
    confounds = np.hstack([motion, wm_hvc, csf_hvc]).astype(np.float32)
    #confounds = np.hstack([motion, csf_hvc]).astype(np.float32)
    confounds -= confounds.mean(axis=0, keepdims=True)

    # 3. Image cleaning
    cleaned_nifti = clean_img(
```

```
            func_img,
            confounds=confounds,
            detrend=True,
            standardize=False,
            t_r=TR
        )

        smoothed_img = smooth_img(cleaned_nifti, fwhm=2)

            # 4. ALFF computation and file creation
        alff_img = compute_alff(smoothed_img, tr=TR, brain_mask=brain_mask, low_
freq=0.01, high_freq=0.08)
        base_name_alff = os.path.basename(func_file).replace(".nii", "_fALFF_
scaled_0.9_0.9_brain_masked.nii")
        out_path_alff = os.path.join(OUTPUT_DIR, "v3_wica50ra", "images", base_
name_alff)
        alff_img.to_filename(out_path_alff)

        return sid_folder, "SUCCESS"

    except Exception as e:
        return sid_folder, f"ERROR: {str(e)}"

# ============================================================
# Launch and final report
# ============================================================

if __name__ == "__main__":
    # List all subject files

    with open('../../list_subj.txt', 'r') as file:
        list_subj = file.read().splitlines()


    for subj in list_subj :
        subjects = sorted([d for d in os.listdir(ROOT_REPOS)
                           if os.path.isdir(os.path.join(ROOT_REPOS, d))
```

```
                and d.startswith(subj)])

    print(f"Launch: {len(subjects)} files detected.")

    # Execution with progress bar
    results = Parallel(n_jobs=N_JOBS)(
        delayed(process_one_subject)(sid) for sid in tqdm(subjects, desc="fALFF
computation")
    )

    # Final report printing
    print("\n" + "="*40)
    print("      REPORT")
    print("="*40)

    success_count = 0
    for sid, status in results:
        print(f"[{sid}] : {status}")
        if status == "SUCCESS":
            success_count += 1

    print("="*40)
    print(f"Done : {success_count}/{len(subjects)} images successfully treated.")
    print(f"Destination : {OUTPUT_DIR}")
    print("="*40)
```

DISCUSSION

1. Synthèse des résultats

L'objectif général de cette thèse était d'étudier les altérations du LC en imagerie chez des sujets âgés cognitivement sains, et les conséquences de ces altérations sur l'intégrité et le fonctionnement neuronal, ainsi que sur les symptômes neuropsychiatriques.

Ainsi, nous avons utilisé une méthode de segmentation automatique du LC afin de mesurer son intensité et son volume. Ces deux mesures, qui n'étaient pas associées entre elles dans notre population, ont montré des associations distinctes avec des mesures d'intégrité cérébrale, de microstructure du sommeil et de symptômes psychiatriques. Ainsi, une diminution de l'intensité et du volume du LC semblait associée à un hypométabolisme frontal, caractéristique du vieillissement, chez les sujets présentant des marqueurs élevés d'astrogliose, de dégénérescence axonale et de pathologie tau. En revanche, seul le volume du LC était associé à un hypométabolisme temporal en présence de pathologie amyloïde (**étude 1**). On peut ainsi penser que l'intensité du LC refléterait davantage les altérations liées au vieillissement physiologique, tandis que son volume serait davantage affecté par la MA. L'association de ces mesures avec la microstructure du sommeil va en ce sens. Ainsi, l'intensité du LC était positivement associée à la densité des fuseaux de sommeil, affectant spécifiquement les fuseaux rapides et cette association n'était pas modulée par le risque de MA (mesuré par la positivité de la TEP amyloïde et la possession de l'allèle APOE4). On peut cependant noter qu'une diminution spécifique de la densité des fuseaux de sommeil rapides est également observée dans cette maladie. De plus, l'intensité du LC était associée à la fréquence des fuseaux de sommeil (qui augmente légèrement dans le vieillissement) uniquement chez les sujets à faible risque de MA, (**étude 2**). Ces résultats suggèrent que les altérations du LC qui accompagnent la MA pourraient participer aux altérations de la microstructure du sommeil observées dans cette maladie, mais la pathologie amyloïde ne semble pas contribuer aux associations observées dans notre population. Or, des études précédentes ont montré que l'activité du LC pendant le sommeil lent inhibait les fuseaux de sommeil. Une intensité accrue du LC reflète donc probablement une activité accrue, notamment pendant le sommeil lent. Si l'activité du LC n'est pas principalement modifiée par l'amyloïde dans notre population, d'autres facteurs pourraient la moduler, tels que le stress. Nous nous sommes ainsi intéressées aux liens entre imagerie du LC et symptômes neuropsychiatriques. L'intensité du LC était en effet positivement associée aux symptômes d'anxiété. Cependant, seul son volume montrait une association spécifique avec les symptômes de trouble du deuil prolongé (**étude 3**).

2. Considérations méthodologiques pour l'étude du locus coeruleus en imagerie

La petite taille du LC constitue un défi méthodologique pour son étude in vivo. Plusieurs techniques ont été développées pour y répondre, dont une partie a été utilisée dans cette thèse. Nous détaillerons les différentes techniques existantes, leurs avantages, leurs limites et la manière dont il est possible d'interpréter les mesures qu'elles permettent d'obtenir.

2.1. IRM structurelle

L'étude du LC en IRM structurelle s'appuie sur une grande variété de séquences, que nous avons détaillée dans la partie 1.5 du cadre théorique. Ces séquences visent à créer un contraste entre le LC et la structure adjacente, le pont. La résolution des images est également une question centrale. Celle-ci peut être augmentée de plusieurs manières. La première est d'augmenter le champ magnétique utilisé. Les IRM 7T permettent ainsi une résolution supérieure par rapport aux IRM 3T. Une adaptation des séquences est cependant nécessaire afin de limiter le taux d'absorption spécifique et d'éviter ainsi de potentiels dommages tissulaires (Priovoulos et al., 2018). Une deuxième stratégie consiste à utiliser des séquences anisotropiques, permettant d'augmenter la résolution dans le plan transversal, où le diamètre du LC est faible, au prix d'une épaisseur de coupe plus élevée mais adaptée à la longueur de ce noyau. La limite de cette approche est cependant le risque d'effets de volume partiel, notamment car le LC n'est pas parfaitement cylindrique ni vertical (ses extrémités supérieures sont plus rapprochées que ses extrémités inférieures) (K. Y. Liu et al., 2017). Une fois les images acquises, il est encore possible d'augmenter leur résolution par une troisième approche consistant à réaliser une **interpolation**. La valeur de chaque voxel de l'image d'arrivée, de plus haute résolution, sera alors estimée à partir des valeurs des voxels adjacents dans l'image de départ. Il convient de noter que cette technique n'augmente pas l'information contenue dans l'image. Cependant, elle peut améliorer la visualisation du LC et permettre une segmentation plus fine. Dans cette thèse, nous avons utilisé une séquence anistropique, obtenue par IRM 3T et interpolée.

Plusieurs techniques de segmentation existent, que nous avons également détaillées dans la partie 1.5 du cadre théorique. Nous avons opté pour une méthode de segmentation automatique basée sur l'algorithme ASHS (de Flores et al., 2025 ; Foyard, Champetier, et al., 2026 ; Yushkevich et al., 2015). Une fois le LC segmenté, plusieurs mesures peuvent

être extraites. La première est l'**intensité**, correspondant au ratio entre le signal à l'intérieur de la segmentation obtenue et le signal dans une région de référence au sein du pont. Le signal mesuré au sein de la segmentation est parfois celui du ou des voxels les plus intenses. Cette méthode permet de s'assurer que la mesure est effectuée au sein de la région hyperintense, correspondant au LC (D. V. Clewett et al., 2018 ; Doppler et al., 2021 ; Engels-Domínguez, Koops, et al., 2024 ; García-Lorenzo et al., 2013 ; Jacobs, Riphagen, et al., 2021 ; Lagarde et al., 2024 ; Mather et al., 2017 ; Neal et al., 2025 ; Olivieri et al., 2019 ; Sibahi et al., 2023). Cependant, elle ne permet de détecter que les baisses d'intensité affectant la zone où celle-ci est maximale (en particulier si les voxels d'intensité maximale sont définis sur l'ensemble de la région d'intérêt et non coupe par coupe) (K. Y. Liu et al., 2017). Nous avons donc opté pour une mesure de l'intensité moyenne au sein de la région segmentée. L'intensité est une mesure robuste : sur une même image, la valeur obtenue dépend peu de la méthode utilisée (Dünnwald et al., 2021 ; Foyard, Champetier, et al., 2026 ; Sibahi et al., 2023). Son interprétation est cependant complexe. En effet, comme nous l'avons également détaillé dans la partie 1.5 du cadre théorique, l'intensité du LC semble être principalement la résultante d'une grande proportion de protons dans la fraction libre (par opposition aux protons liés aux macromolécules), liée à la grande taille des neurones du LC, et de la présence de neuromélanine. L'impact de la neurodégénérescence sur cette mesure est clair : en réduisant la taille et le nombre des neurones et en diminuant la quantité de neuromélanine (puisque celle-ci est progressivement évacuée après la mort neuronale), elle diminue l'intensité du LC (Priovoulos et al., 2020 ; Trujillo et al., 2019 ; T. Watanabe et al., 2019). Ainsi, il n'est pas surprenant d'observer une diminution de l'intensité du LC aux âges les plus avancés et chez les personnes atteintes de MA (Aghakhanyan et al., 2023 ; Betts, Cardenas-Blanco, et al., 2019 ; Cassidy et al., 2022 ; Dordevic et al., 2017 ; Galgani et al., 2023 ; Hou et al., 2021 ; Jacobs, Becker, et al., 2021 ; Jacobs et al., 2023 ; Lagarde et al., 2024 ; K. Y. Liu et al., 2019 ; R. Liu et al., 2024 ; D. M. Mann et al., 1982 ; Olivieri et al., 2019 ; Riley et al., 2023 ; Shibata et al., 2006 ; J. Takahashi et al., 2015). Cependant, l'activité du LC semble elle aussi impacter cette mesure. En effet, la production de neuromélanine permet de lutter contre l'excédent de NA et de dopamine cytosoliques (Carballo-Carbajal et al., 2019 ; Liang et al., 2004 ; Napolitano et al., 2011 ; Sulzer et al., 2000 ; Wakamatsu et al., 2015). On peut ainsi supposer qu'une activité du LC élevée au long cours conduit à une accumulation de neuromélanine et ainsi à une augmentation de l'intensité du LC (du moins tant que la concentration de neuromélanine n'a pas atteint un niveau suffisant pour induire la mort neuronale). Plusieurs études précédentes apportent des éléments de preuve indirects en ce sens. En effet, on sait que l'activité du LC favorise l'activation du système nerveux sympathique par rapport à celle du système nerveux parasympathique, et une intensité du LC plus élevée a été associée

à des changements similaires (Bachman et al., 2022, 2023 ; Lamotte et al., 2021 ; Mather et al., 2017). De même, une intensité du LC plus élevée a été observée dans le TSPT, où le LC est hyperactif (Reyes, 2025).. Nos résultats vont également en ce sens. En effet, on sait que l'activité du LC pendant le sommeil lent inhibe la génération des fuseaux de sommeil corticaux, et une intensité du LC plus élevée était associée à une diminution de ces ondes de sommeil. De même, une intensité du LC plus élevée était associée à de plus forts symptômes d'anxiété, pouvant résulter en partie d'une activité du LC accrue.

Une autre mesure pouvant être extraite des IRM structurelles est le **volume** du LC. L'interprétation de cette mesure est plus directe, puisqu'elle est supposée refléter le volume anatomique du LC (bien que la mesure obtenue soit généralement inférieure à celle estimée à partir des dimensions mesurées *post-mortem*). Cependant, elle semble plus sensible à la méthode de segmentation utilisée. Pour les méthodes utilisant un seuil d'intensité pour définir la région segmentée, le volume de celle-ci dépendra logiquement du seuil utilisé (Bachman et al., 2021 ; X. Chen et al., 2014a ; Dahl et al., 2019 ; Galgani et al., 2025 ; Ye et al., 2021). Mais notre méthode de segmentation automatique montrait également une correspondance avec les mesures obtenues par segmentation manuelle plus faible que celle obtenue pour l'intensité, tout en restant acceptable (de Flores et al., 2025 ; Foyard, Champetier, et al., 2026). De façon intéressante, l'intensité et le volume du LC n'étaient pas associés dans notre population (de Flores et al., 2025). Cela renforce l'idée que l'intensité du LC soit influencée par d'autres facteurs que le volume neuronal.

Enfin, certaines études réalisent des analyses voxel à voxel au sein de la segmentation du LC. Cette technique est proche de la mesure de l'intensité, sauf que celle-ci est mesurée dans chaque voxel plutôt que dans l'ensemble du LC, ou dans une de ses sous-régions.

2.2. IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle permet d'obtenir des mesures plus directes de l'activité du LC. Celle-ci peut être mesurée au repos, reflétant l'activité basale du noyau, ou lors de tâches, où le plus souvent la mesure sera celle de l'activité du LC en réponse à un stimulus (D. V. Clewett et al., 2018 ; Elman et al., 2017 ; Grueschow et al., 2021 ; Koshmanova et al., 2023 ; Ludwig et al., 2024 ; Mortazavi et al., 2025 ; Naegeli et al., 2018 ; Prokopiou et al., 2022, 2023). Dans ce deuxième cas, le signal mesuré devrait correspondre à l'activité phasique du noyau. Cependant, la résolution temporelle de l'IRM fonctionnelle pourrait ne pas être suffisante pour mesurer ce type d'activité (Koshmanova et al., 2023). Pouvoir distinguer ces deux types d'activité serait précieux, puisque, comme nous l'avons

vu dans la partie 1.3. du cadre théorique, elles ont des rôles fonctionnels bien distincts et sont associées de façon non-linéaire (par une relation en U). Cependant, la principale limite de l'IRM fonctionnelle est sa faible résolution. Si en IRM 7T la taille des voxels sera néanmoins inférieure ou égale au diamètre du LC (comprise entre 1,25 et 2,5 mm isotropes (Boukezzi et al., 2025 ; Jacobs et al., 2018 ; Koshmanova et al., 2023 ; Krebs et al., 2013)), à 3T la taille de voxels standard est de 3 mm isotropes (D. V. Clewett et al., 2018 ; del Cerro et al., 2020). Une séquence atteint cependant une taille de voxels de 1,5 mm isotropes à 3T en réduisant le champ de vue à 6 centimètres d'épaisseur (Ludwig et al., 2024). Comme pour l'IRM structurelle, il est également possible d'augmenter la résolution par interpolation (avec les mêmes limites à prendre en considération) (Krebs et al., 2013).

Pour mesurer l'activité du LC en IRMf au repos, plusieurs études ont été utilisées, telles que la variabilité du signal BOLD de basse fréquence et l'amplitude des fluctuations de basse fréquence, ou ALFF (D. V. Clewett et al., 2016). Nous avons opté pour la seconde, puisque celle-ci a montré une sensibilité élevée pour détecter les altérations corticales liées à la MA pré-clinique (Hrybouski et al., 2025). Plus précisément, nous avons opté pour une mesure fractionnelle, permettant de réduire le bruit dans le 4e ventricule, adjacent au LC (Zou et al., 2008). Notre séquence d'acquisition avait une taille de voxels de 3 mm isotropes. Afin, de pouvoir réaliser une mesure précisément localisée dans le LC, nous avons interpolé nos images vers une taille de voxels de 0,5 mm isotropes. Cependant, on peut s'attendre à ce que la faible résolution d'acquisition résulte en un fort effet de volume partiel. Nous n'avons pas retrouvé d'association significative de cette mesure avec l'intensité ou le volume du LC, ni avec les autres variables d'intérêt de nos deuxième et troisième études. Cette absence d'association peut s'expliquer par l'effet de volume partiel potentiel que nous venons d'évoquer.

3. L'hyperactivité tonique du locus coeruleus, une cause commune à de nombreux troubles ?

Encadré 3 : Mesures de la noradrénaline cérébrale

La mesure de la NA cérébrale chez l'homme peut s'effectuer via différentes techniques, dont nous détaillerons ici l'interprétation et les limites

Mesure post-mortem de la concentration tissulaire

Cette mesure correspond à la concentration totale de NA dans un tissu, c'est-à-dire la somme des concentrations intraneuronale et extraneuronale. Cependant, seule la NA extraneuronale participe à la signalisation noradrénergique. Or, celle-ci ne varie pas nécessairement dans le même sens que la concentration tissulaire. Ainsi, des études chez les rongeurs ont montré une diminution de la NA tissulaire suite à des lésions du LC, tandis que la concentration extracellulaire de NA était augmentée.

Mesure dans le LCR et le plasma

La mesure de la concentration de NA dans le LCR est considérée comme un reflet plus spécifique de la concentration de NA extracellulaire. La NA ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Cependant, la concentration de NA dans le plasma est fortement corrélée à celle présente dans le LCR. Il convient de noter qu'il existe une diffusion des protéines plasmatiques vers le LCR spinal, qui augmente lorsque le flux de LCR diminue. Or, la production et donc le flux de LCR sont diminués dans le vieillissement et la MA. Ainsi, la diffusion de la NA périphérique dans le LCR spinal est probablement augmentée dans ces conditions (la concentration plasmatique de NA étant légèrement supérieure à celle du LCR), conduisant à surestimer l'augmentation de la NA extracellulaire cérébrale. La NA plasmatique est quant à elle augmentée par l'activation du système nerveux sympathique, qui peut (ou non) résulter de l'hyperactivité du LC.

(Beltrán et al., 2024; Esler et al., 1985; Johanson et al., 2008; Okada & Yamaguchi, 2017; Reiber, 1994; Smets et al., 2024; Yamaguchi et al., 2019)

3.1. Causes de l'hyperactivité du locus coeruleus

Le LC semble hyperactif dans le vieillissement physiologique et dans différentes maladies, mais les causes de cette hyperactivité varient. Ainsi, dans le vieillissement, l'accumulation de pathologie tau dans le LC est dans un premier temps responsable d'une atrophie dendritique dès le stade I de Braak (Gilvesy et al., 2022). Or, des autorécepteurs α_{2A}

sont présents sur les dendrites ou le soma des neurones du LC. Leur nombre pourrait donc être réduit, levant ainsi l'inhibition du LC (Mateo & Meana, 1999). Au stade I de Braak, le nombre de récepteurs α_{2A} dans l'hippocampe et l'amygdale est augmenté par rapport à des sujets sans pathologie tau, suggérant qu'une augmentation de ces récepteurs au niveau des axones du LC a lieu et pourrait, dans un premier temps, compenser la perte des récepteurs dendritiques. Ainsi, chez des personnes âgées cognitivement saines, la concentration de NA dans le LCR et le plasma augmente davantage en réponse à un antagoniste α_2 que chez des sujets jeunes (Raskind et al., 1999) Cependant, aux stades plus avancés de la pathologie tau, le nombre de récepteurs α_{2A} dans l'hippocampe et l'amygdale retrouve son niveau de base, voire diminue davantage (Andrés-Benito et al., 2017). De même, la concentration de récepteurs α_2 dans le cortex préfrontal diminue linéairement avec l'âge (Kalaria & Andorn, 1990). Cette diminution pourrait s'expliquer par l'augmentation de la dégénérescence axonale et de la mort des neurones du LC (Gilvesy et al., 2022) et conduire à une activité tonique accrue des neurones survivants. Une étude chez la souris suggère également que la présence de pathologie tau au sein des neurones du LC diminue leur expression de l'une des sous-unités du récepteur inhibiteur GABA-A, résultant en un taux de décharge spontané plus élevé et une hyperexcitabilité (Z.-M. Wang et al., 2025). Ainsi, la NA dans le LCR et le plasma est plus élevée chez les personnes âgées que jeunes (Elrod et al., 1997).

Dans la maladie d'Alzheimer, la perte neuronale est plus élevée que dans le vieillissement normal et s'aggrave progressivement au cours de la maladie (Bondareff et al., 1987 ; D. C. German et al., 1992 ; S. C. Kelly et al., 2017 ; D. M. Mann et al., 1982 ; Szot et al., 2006 ; Zarow et al., 2003 ; Zweig et al., 1988). Au début de la MA, les neurones du LC augmentent leur transcription du gène de la tyrosine hydroxylase, une enzyme essentielle pour la fabrication de la NA, mais cela ne suffit pas à compenser la perte neuronale (Szot et al., 2000, 2006). Ainsi, la concentration tissulaire de NA (c'est-à-dire la somme des concentrations intracellulaires et extracellulaires) est diminuée dans l'ensemble du cerveau (Gottfries et al., 1983 ; Hoogendijk et al., 1999 ; Matthews et al., 2002 ; Palmer, Francis, et al., 1987 ; Palmer, Wilcock, et al., 1987). De plus, chez les personnes atteintes de MA, les neurones du LC ont une expression légèrement réduite de l'ARN messager du transporteur de la noradrénaline (Szot et al., 2000). La quantité de ce transporteur, cependant, est inchangée au niveau de leurs dendrites et de certaines régions sur lesquelles ils projettent, telles que le noyau du raphé dorsal (Szot et al., 2006). De même, la quantité de ce transporteur au niveau de la région du LC contenant les corps neuronaux est réduite, mais moins que le nombre de neurones, suggérant une augmentation de l'adressage de ce transporteur à la membrane ou une réduction de sa dégradation (Szot et al., 2006).

Une diminution de la recapture de la noradrénaline a également été décrite dans le cortex frontal et temporal, mais la neurodégénérescence du LC n'a pas été quantifiée dans la même population (Palmer, Francis, et al., 1987). De même, le nombre de récepteurs α_2 est maintenu, ou seulement faiblement diminué au sein du LC et des aires cérébrales sur lesquelles il se projette, malgré une perte neuronale marquée et une transcription au sein de chaque neurone inchangée (Kalaria & Andorn, 1990 ; Matthews et al., 2002 ; Raskind et al., 1999 ; Shimohama et al., 1986 ; Szot et al., 2006, 2007). Cependant, les **oligomères d'Aβ_{42}** ont la capacité de se fixer à ces récepteurs et de modifier la signalisation intracellulaire associée à leur activation : au lieu de l'inhibition de l'activité neuronale, une voie de signalisation conduisant à l'augmentation de la phosphorylation de la protéine tau est mise en jeu (F. Zhang et al., 2020). De même, une étude réalisée *post-mortem* sur des cerveaux de patientes et patients atteints de MA et des souris modèles de MA a montré que les oligomères d'Aβ_{42} induisent une internalisation de l'une des sous-unités du récepteur GABA-A des neurones du LC et empêchent ainsi l'inhibition de ces neurones, conduisant à une augmentation de leur taux de décharge spontané (L. Kelly et al., 2021). Au total, dans un premier temps, la concentration extracellulaire de NA est maintenue au même niveau que chez des personnes âgées cognitivement saines, sa concentration dans le LCR et le plasma est ainsi inchangée (Elrod et al., 1997 ; Raskind, 1984 ; Raskind et al., 1999 ; Tohgi et al., 1992). Cependant, au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, l'hyperactivité du LC augmente, conduisant à une augmentation de la NA dans le LCR et le plasma (Elrod et al., 1997 ; Raskind, 1984 ; Tohgi et al., 1992), malgré le fait la tyrosine hydroxylase ne soit plus surexprimée (Szot et al., 2000). On peut supposer que cette augmentation résulte d'une exposition de plus en plus importante du LC aux oligomères Aβ_{42} (les plaques amyloïdes n'atteignant le LC qu'à un stade avancé de la maladie (Thal et al., 2002)). Ainsi, cet effet s'inscrit de manière plus globale dans l'hyperactivité et l'hyperconnectivité cérébrales induites par la protéine amyloïde (Chauveau et al., 2025 ; Hector & Brouillette, 2021 ; J. Parent et al., 2024 ; Roemer-Cassiano, Wagner, et al., 2025). Au total, la dégénérescence du LC et le développement de la MA semblent associés à une hyperactivité du LC. Ainsi, chez des personnes atteintes de MA, une intensité du LC plus faible, reflétant une neurodégénérescence accrue, est associée à une concentration de NA plus élevée dans le LCR (Falgàs et al., 2024).

Dans la maladie de Parkinson, l'activité du LC a peu été étudiée. Des modèles murins et in vitro suggèrent une hyperactivité lors des phases précoces de la maladie (Matschke et al., 2022 ; A. Varga et al., 2026). A un stade plus avancée, l'activité du LC semble au contraire diminuée (A. Varga et al., 2026). Ainsi, une étude chez l'humain a montré une

hypoconnectivité du LC chez des personnes atteintes de maladie de Parkinson (J. Sun et al., 2023).

L'hyperactivité du LC n'est cependant pas observée que dans le vieillissement et la MA. Ainsi, elle peut également être induite par le **stress**. Comme nous l'avons vu dans les parties 1.3 et 5.3 du cadre théorique, le stress augmente l'activité tonique du LC à court terme. Lorsque le stress est répété ou traumatique, à long terme, l'activité neuronale semble également augmentée. Les neurones projetant sur le cortex frontal font cependant exception, avec une diminution de leur activité et une dégénérescence axonale. Ces modifications participent à l'induction de comportements anxieux. Or, une étude précédente a montré que, dans une population incluant des sujets avec un trouble anxieux, le **volume** du LC était positivement associé aux symptômes d'anxiété (Morris, Tan, et al., 2020). Il n'est pas clair si ce volume du LC plus élevé est la conséquence d'une plasticité induite par le stress, ou un facteur de risque préexistant. Dans tous les cas, ce résultat suggère qu'un volume du LC plus élevé est associé à une activité accrue, peut-être en raison d'une surface dendritique plus importante, le rendant plus sensible aux stimulations. Dans notre 3e étude, nous n'avons pas pu répliquer ce résultat, peut-être parce que les symptômes d'anxiété présentaient une plus faible variabilité dans notre population sans diagnostic psychiatrique. Cependant, nous avons montré une association positive entre le volume du LC et les symptômes d'une autre pathologie psychiatrique, le trouble du deuil prolongé. Nous avons donc supposé qu'un volume du LC plus important pourrait être associé à une activité accrue du LC dans ce trouble, expliquant des symptômes plus sévères. Nous avons ainsi mesuré l'activité du LC, plus précisément la fALFF en IRM fonctionnelle au repos au sein de ce noyau. Cependant, cette mesure n'était pas significativement associée au volume du LC, ni aux symptômes de trouble du deuil prolongé. Cette absence d'association est peut-être due à la trop faible résolution de l'IRM fonctionnelle acquise à 3T dans le cerveau entier, que nous avons discutée dans la partie précédente.

3.2. Conséquences de l'hyperactivité du locus coeruleus

3.2.1. Conséquences neuropathologiques

Comme nous l'avons vu dans la partie 1.4 du cadre théorique, le LC est particulièrement vulnérable à l'**excitotoxicité**. L'hyperactivité du LC peut ainsi conduire à la mort de ses neurones. De plus, le rôle du LC dans le couplage neurovasculaire est altéré lorsque la libération de noradrénaline est excessive, conduisant à une vasodilatation généralisée, qui ne permet pas de rediriger le flux sanguin vers les régions les plus actives (Lecrux

& Hamel, 2016). De même, une concentration de NA excessive devrait conduire à une activation des récepteurs β de faible affinité, augmentant l'activité cérébrale spontanée (voir encadré 1). Ainsi, l'hyperactivité du LC peut induire une hyperactivité neuronale et une réduction du flux cérébral dans les régions les plus actives, favorisant l'excitotoxicité. L'hyperactivité du LC pourrait ainsi expliquer l'hyperactivité du réseau antérieur-temporal observée dans le vieillissement et exacerbée dans la MA (Chauveau et al., 2025).

La signalisation des récepteurs β-adrénergiques se fait via la protéine Gs, qui favorise la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), qui active à son tour la protéine kinase A (Wallukat, 2002). Celle-ci a la capacité de **phosphoryler la protéine tau**, ce qui augmente la probabilité que cette protéine subisse une phosphorylation supplémentaire par une autre kinase : GSK3β (Benítez et al., 2021 ; F. Liu et al., 2006). Ainsi, chez des souris modèles de tauopathie, l'augmentation de la concentration de la NA par un inhibiteur de sa recapture augmente de façon marquée la pathologie tau, la neurodégénérescence et les déficits cognitifs (Jeong et al., 2025). De même, la stimulation des récepteurs α_1 et β adrénergiques peut activer la voie de signalisation des MAP kinases, qui semble impliquée dans la phosphorylation de tau (Fitzgerald, 2010) De plus, comme nous l'avons expliqué dans la partie précédente, les oligomères d'$A\beta_{42}$, modifient la voie de signalisation des récepteurs α_2, qui favorise alors également la phosphorylation de la protéine tau. La pathologie amyloïde pourrait ainsi aggraver l'induction de la pathologie tau par l'hyperactivité du LC. En outre, comme nous l'avons expliqué dans la partie 3.1 du cadre théorique, l'hyperactivité et l'hyperconnectivité induites par l'amyloïde favorisent la **propagation** de la pathologie tau. Cet effet pourrait s'étendre à l'hyperactivité induite par d'autres causes et être particulièrement important au niveau du LC, puisque celui-ci est le plus souvent la première région touchée par la pathologie tau dans la PART et la MA (Braak et al., 2011).

De plus, les oscillations de l'activité du LC pendant le sommeil sont essentielles pour la **clairance glymphatique** (Hauglund et al., 2025). Une hyperactivité continue du LC altérerait donc ce phénomène, ce qui pourrait réduire la clairance de l'amyloïde et ainsi favoriser son agrégation (Keil et al., 2025).

Nous avons également évoqué dans la partie 1.3 du cadre théorique qu'une concentration excessive de NA semble réduire l'étanchéité de la **barrière hémato-encéphalique**. De tels changements ont été décrits dans le vieillissement et la MA, mais leur rôle potentiel dans les altérations associées à ces conditions n'a, à notre connaissance, pas été décrit (Costea et al., 2019).

3.2.2. Conséquences fonctionnelles

Chez les personnes âgées, l'hyperactivité tonique du LC implique une **diminution de son activité phasique** (Aston-Jones & Cohen, 2005). Une diminution de la dilatation pupillaire en réponse à un stimulus, supposée refléter cette activité phasique, a ainsi été rapportée chez des personnes âgées cognitivement saines (A. J. Kim et al., 2026). L'augmentation de l'activité tonique au détriment de l'activité phasique pourrait contribuer au traitement accru des informations non pertinentes au détriment des informations pertinentes, c'est-à-dire à la **baisse de l'attention sélective**, observée dans le vieillissement (Dahl et al., 2020 ; A. J. Kim et al., 2026 ; Reuter et al., 2019 ; Treitz et al., 2007). De même, l'activité phasique du LC favorisant la transition vers un nouvel état cognitif (Bouret & Sara, 2005), sa diminution pourrait expliquer la diminution de la **flexibilité cognitive réactive** observée dans le vieillissement (voir partie 2.3 du cadre théorique). Ainsi, une étude a rapporté qu'une réponse plus faible à la nouveauté mesurée en IRM fonctionnelle prédisait un déclin cognitif plus important tel que mesuré par le PACC5. Il n'y avait cependant pas d'association transversale avec le PACC5 (Prokopiou et al., 2022). Cette étude ne permettait cependant pas de différencier activité tonique et phasique, puisqu'une activité phasique est attendue en réponse à la nouveauté, mais que la faible résolution temporelle de l'IRM fonctionnelle pourrait être insuffisante pour la mesurer.

Ces déficits cognitifs pourraient être accentués par les altérations du **sommeil** observées dans le vieillissement et la MA, auxquelles l'hyperactivité du LC semble également contribuer. Ainsi, la différence de concentration plasmatique de NA entre sujets jeunes et âgés est particulièrement élevée pendant la nuit, et une concentration plus élevée est associée à un temps de sommeil réduit, par une diminution du sommeil lent N3 (Prinz et al., 1979). Or, une durée de sommeil trop courte (<5h) est associée à une moindre performance exécutive et de mémoire verbale, ainsi qu'une capacité réduite de la mémoire de travail (Lo et al., 2016). De même, chez des personnes âgées sans trouble cognitif, une activité du LC plus élevée après la présentation d'un stimulus cible a été associée à une plus faible qualité de sommeil subjective (Koshmanova et al., 2023). A nouveau, il est difficile de déterminer si l'activité mesurée correspond à l'activité tonique, phasique, ou est influencée par les deux. Une intensité du LC plus élevée était également associée à une meilleure qualité de sommeil subjective (Koshmanova et al., 2023), une association que nous n'avons pas retrouvée dans la population de l'étude AGEWELL (résultat non publié). De même, une intensité du LC plus élevée a été associée à davantage de réveils nocturnes chez des personnes âgées (Van Egroo et al., 2021), mais nous n'avons pas retrouvé cette association dans notre deuxième étude. L'activité du LC pendant le sommeil

étant associée à une probabilité de réveil plus élevée (Osorio-Forero et al., 2025 ; Van Egroo et al., 2022), ce résultat suggère que, dans la population de l'étude de Van Egroo et al. (2021), une intensité du LC plus élevée serait associée à une activité du LC accrue pendant le sommeil, favorisant les réveils. Des altérations de la microstructure du sommeil ont également été associées à l'activité du LC. Ainsi, l'équipe de Koshmanova et al. a montré dans un autre article que l'activité du LC pendant différentes tâches était associée dans des directions opposées avec la puissance des ondes thêta pendant le sommeil paradoxal, et que l'activité pendant une tâche de rivalité perceptuelle était positivement associée à la puissance des ondes sigma pendant le sommeil lent, reflétant les fuseaux de sommeil (Mortazavi et al., 2025). Il est ici aussi difficile de déterminer la contribution respective de l'activité tonique et phasique à ces associations. Enfin, dans notre deuxième étude, nous avons rapporté une association négative entre l'intensité du LC et le nombre de fuseaux par minute de sommeil lent N2 (i.e., leur densité). Or, des études précédentes chez les rongeurs ont montré que l'activité du LC pendant le sommeil lent était associée à une réduction du nombre de fuseaux de sommeil (Osorio-Forero et al., 2021, 2025). Ainsi, il semble que dans notre population, une intensité du LC plus élevée reflèterait une hyperactivité de ce noyau pendant le sommeil lent, réduisant les fuseaux de sommeil. L'apparente contradiction avec les résultats de Van Egroo et al. (2021) peut s'expliquer par le fait que notre population de sujets âgés a été recrutée pour participer à une intervention de 18 mois. Elle est ainsi constituée de sujets actifs et hautement éduqués, dont l'intégrité cérébrale, notamment l'intégrité du LC, est peut-être davantage préservée que dans les populations de personnes âgées recrutées pour des études ne nécessitant pas un engagement aussi important des participantes et participants, telles que celle de Van Egroo et al. (2021). Ainsi, en l'absence de mort neuronale marquée dans notre population, l'intensité du LC refléterait principalement son activité cumulée (avec une association positive). Au contraire, dans la population de Van Egroo et al. (2021), une diminution de l'intensité du LC pourrait principalement refléter la mort neuronale, elle-même associée à une hyperactivité, comme nous l'avons vu dans la précédente sous-partie. La réduction de la densité des fuseaux de sommeil associée à une intensité du LC dans notre population correspondait à une réduction de la longueur des trains de fuseaux de sommeil. De plus, elle affectait spécifiquement les fuseaux de sommeil rapides, mimant les altérations observées dans la MA (tandis que dans le vieillissement, la densité des fuseaux lents est également touchée) (Crowley, 2002 ; Gorgoni et al., 2016 ; Martin et al., 2013 ; Nicolas et al., 2001 ; Rauchs et al., 2008 ; Westerberg et al., 2012). La densité des fuseaux de sommeil et leur regroupement au sein de trains ayant tous deux été impliqués dans la consolidation mnésique (Champetier et al., 2023 ; Kumral et al., 2023 ; Ng et al., 2025 ; Ujma, 2024), l'hyperactivité du LC, en diminuant ces paramètres, pourrait participer aux déficits

mnésiques observés dans le vieillissement et la MA. Plus largement, il a été suggéré que l'insomnie pourrait être liée à un état de vigilance trop élevé, impliquant une hyperactivité du système réticulé activateur ascendant, incluant le LC, et une hyperactivité nocturne du système nerveux sympathique (Riemann et al., 2010). Chez les personnes âgées, le diagnostic d'insomnie chronique est associé à une moindre capacité de la mémoire de travail, une moindre inhibition des informations non pertinentes et une altération des fonctions exécutives (Haimov et al., 2008).

L'un des arguments en faveur d'un lien entre un état de vigilance accru et l'insomnie est le fait que l'insomnie aiguë est déclenchée par l'exposition à un agent stresseur. Dans la plupart des cas, les symptômes d'insomnie disparaissent lorsque l'exposition à l'agent stresseur prend fin, les autres cas évoluant vers une insomnie chronique (Riemann et al., 2010). Il a été suggéré que l'insomnie serait à son tour un facteur de risque de trouble psychiatrique lié au stress (Riemann et al., 2010). L'hyperactivité du LC pourrait jouer un rôle dans ces associations bidirectionnelles, notamment dans le vieillissement et la MA. Nous avons déjà évoqué les associations positives entre le volume du LC et les symptômes d'anxiété et de trouble du deuil prolongé, suggérant une implication de l'hyperactivité du LC dans ces troubles chez les personnes âgées. Dans notre troisième étude, nous avons également rapporté une relation négative entre l'intensité du LC et les symptômes d'anxiété. La direction de cette association est surprenante, puisque notre deuxième étude nous avait conduit à supposer qu'une intensité du LC plus élevée refléterait une activité du LC accrue dans notre population, qui devrait être associée à des symptômes d'anxiété plus importants. On pourrait supposer que l'intensité du LC aurait des associations opposées avec son activité nocturne et diurne, mais il semble difficile d'expliquer une telle opposition. En revanche, comme nous l'avons vu lorsque nous avons décrit l'effet à long terme de l'exposition au stress, l'activité des neurones projetant sur différentes aires cérébrales peut évoluer dans des directions opposées. Ainsi, dans notre population d'étude, une intensité du LC plus élevée pourrait être associée à une activité plus élevée des neurones projetant sur le thalamus, impliqué dans les fuseaux de sommeil (Osorio-Forero et al., 2021), mais à une activité plus faible des neurones projetant sur des régions impliquées dans la réponse au stress, telles que l'amygdale (Kitayama et al., 1997). Une activité plus élevée des neurones projetant sur le cortex frontal pourrait également expliquer une anxiété plus faible (Kitayama et al., 1997). Les symptômes dépressifs pourraient également être associés à l'hyperactivité du LC chez les personnes âgées. En effet, les personnes atteintes de dépression ont une concentration de NA dans le LCR augmentée par rapport à des sujets contrôle, ainsi qu'une latence d'endormissement augmentée, suggérant une hyperactivité du LC et plus globalement du système réticulé activateur ascendant. Ainsi,

les comportements de retrait social et d'inactivité observés dans ce trouble pourraient être une tentative d'auto-régulation d'un état de vigilance trop élevé (Hegerl & Hensch, 2014). Il est ainsi intéressant de noter que les anti-dépresseurs augmentent la concentration de NA post-synaptique, augmentant ainsi la transmission noradrénergique à court terme, mais également l'auto-inhibition du LC. Ainsi, à long terme, ces médicaments pourraient permettre une diminution de la transmission noradrénergique (Hegerl & Hensch, 2014). Chez les personnes âgées, une plus faible activité totale de la DOPA-décarboxylase, l'une des enzymes impliquées dans la synthèse de la NA, a été associée à de plus forts symptômes de dépression (J. H. Parent et al., 2022). Ainsi, la neurodégénérescence du LC, en diminuant la synthèse totale de NA et en augmentant l'activité de ses neurones par compensation, pourrait participer aux symptômes dépressifs dans le vieillissement. Chez les personnes atteintes de MA, la relation entre l'activité du LC et les symptômes neuropsychiatriques n'est pas claire. En effet, une étude a montré une association négative entre l'intensité du LC et les symptômes de dépression, d'apathie, d'agitation, d'exaltation, d'hallucination et de perturbations motrices. Cependant, bien que l'intensité du LC ait été négativement associée à la concentration de NA dans le LCR, celle-ci n'était pas associée aux symptômes neuropsychiatriques (Falgàs et al., 2024). Une étude a néanmoins montré que chez des personnes atteintes de MA, les symptômes d'agressivité étaient associés à une moindre sécrétion d'hormone de croissance en réponse à un agoniste α_2 adrénergique, suggérant une internalisation des récepteurs α_2 en réponse à une concentration élevée de NA (Fitzgerald, 2010). On peut également noter que le stress chronique est un facteur de risque de MA, potentiellement via l'hyperactivité du LC (Fitzgerald, 2010).

4. Traitements ciblant le système noradrénergique dans les troubles associées au vieillissement

Puisque l'hyperactivité du LC semble impliquée dans différents troubles associés au vieillissement, dont la MA, des traitements visant à diminuer l'activité de ces neurones pourraient s'avérer bénéfiques. Au contraire, les médicaments augmentant l'activité du LC pourraient les aggraver. Nous détaillerons les différents traitements existants et leur effet sur ces troubles.

4.1. Agonistes et antagonistes α_2-adrénergiques

A court terme, les agonistes α_2-adrénergiques stimulent les auto-récepteurs inhibiteurs α_2 des neurones du LC, et diminuent ainsi leur activité. Les antagonistes α_2-adrénergiques

ont un effet opposé. Ces effets ont été montrés chez des sujets âgés et n'étaient pas influencés par la présence d'un trouble cognitif lié à la MA (Raskind et al., 1999). A long terme, des effets paradoxaux peuvent cependant être observés. Ainsi, la mirtazapine, un antagoniste α_2, induit une diminution de l'activité du LC si elle est administrée à long terme et à forte dose (Hegerl & Hensch, 2014). Ce médicament est ainsi utilisé pour ses effets antidépresseurs (Hegerl & Hensch, 2014). Il convient également de noter que des récepteurs α_2 sont également présents au niveau post-synaptique. Ainsi, un agoniste α_2 pourrait augmenter la transmission noradrénergique via les récepteurs α_2 malgré un effet négatif sur la libération de NA (et inversement pour un agoniste α_2) (Fitzgerald, 2010).

Ainsi, les **agonistes α_2** semblent avoir peu d'impact sur la **cognition** des personnes atteintes de MA. La clonidine administrée à différentes doses n'a montré aucun effet sur différents tests cognitifs évaluant la mémoire de travail, la mémoire verbale, la fluence verbale et la mémoire visuospatiale (Mohr et al., 1989). D'autres études suggèrent qu'une variabilité interindividuelle de l'effet de ce traitement sur la cognition pourrait exister (Bierer et al., 2010 ; Raskind et al., 1999 ; M. Riekkinen et al., 1999 ; P. Riekkinen & Riekkinen, 1999). Un autre agoniste α_2-adrénergique, la guanfacine, semble même avoir un effet négatif sur la cognition (Fitzgerald, 2010).

De même, un **antagoniste α_2**-adrénergique, la yohimbine n'a montré aucun effet sur le MMSE dans une comparaison intra-individuelle (Raskind et al., 1999). De plus, l'idazoxan a été associé à une altération de la mémoire de travail et de la fluence verbale à partir d'une lettre, tandis que la fluence catégorielle, le temps de réaction, l'inhibition de distracteurs et l'anxiété n'étaient pas affectés. A nouveau, la comparaison était intra-individuelle (Goodwin et al., 1997).

Concernant les symptômes neuropsychiatriques, la clonidine est parfois utilisée pour ses effets antidépresseurs, mais n'est pas recommandée du fait d'effets indésirables importants (Y. He et al., 2021), La yohimbine semble quant à elle augmenter l'agitation et les symptômes psychotiques (Raskind et al., 1999). Au total, les agonistes et antagonistes α_2-adrénergiques ne sont pas indiqués dans le traitement de la MA.

4.2. Antagonistes et agonistes β-adrénergiques

Les antagonistes β-adrénergiques, ou β-bloquants, agissent au niveau post-synaptique pour diminuer la transmission noradrénergique. Ils n'auront donc pas d'effet direct sur l'hyperactivité tonique du LC, mais pourraient limiter ses effets. Cependant, ils ne per-

mettent pas de restaurer l'activité phasique du LC, et le blocage de la signalisation β-adrénergique limitera également les effets de cette activité (bien que celle-ci stimule préférentiellement les récepteurs de plus faible affinité). Les agonistes β-adrénergiques devraient quant à eux augmenter la signalisation noradrénergique tonique, on peut donc s'attendre à un effet aggravant.

Ainsi, bien que cela soit rare, la prise de **β-bloquants** peut être associée à la survenue de trouble cognitifs chez les personnes âgées (Moore & O'Keeffe, 1999). De même, chez les personnes atteintes de MA, ils semblent induire une diminution réversible du **MMSE** et de la **mémoire verbale**, bien que des études avec un effectif plus important seraient nécessaires pour confirmer ce résultat (Gliebus & Lippa, 2007). Ce résultat ne serait pas surprenant, puisque comme nous l'avons vu dans l'introduction, la stimulation des récepteurs β-adrénergiques favorise la plasticité synaptique et donc la mémoire.

Concernant les symptômes neuropsychiatriques, les β-bloquants semblent réduire l'agressivité. Ainsi, plusieurs études ont montré une baisse de l'agressivité suite à la prise de propanolol, se maintenant à long terme chez certains sujets. Un essai contrôlé randomisé a également montré une réduction des agressions verbales par la prise de pindolol (pour revue, voir Fitzgerald, 2010).

Au contraire, les **agonistes β_2** semblent avoir un effet préventif sur les troubles de la mémoire. Cependant, leur bénéfice dans la MA n'est pas évident puisqu'ils semblent également favoriser la production d'Aβ et la phosphorylation de tau (S. Li, 2023).

En résumé, les β-bloquants peuvent permettre de diminuer les symptômes d'agressivité dans la MA, mais risquent d'aggraver les symptômes cognitifs. Le rapport bénéfice-risque doit donc être estimé avant la prise et régulièrement réévalué. L'impact des agonistes β_2 sur le risque de trouble cognitif est quant à lui peu clair, leur usage préventif ne peut donc pas être recommandé.

4.3. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline

La plupart des antidépresseurs sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la NA. Comme nous l'avons déjà évoqué, tous agissent de manière directe ou indirecte sur la NA, mais la magnitude de l'effet sur la NA comparé à celui sur la sérotonine varie probablement en fonction de la classe de médicament.

Chez les personnes âgées sans trouble cognitif, les inhibiteurs de la sérotonine et de la NA et plus rarement les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, peuvent induire un délire (Moore & O'Keeffe, 1999). Une prise unique d'amitryptiline, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la NA, induit également une diminution de la performance à des tâches d'attention divisée, d'attention soutenue, sans effet sur la mémoire à court terme (Moskowitz & Burns, 1986). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la NA sont donc recommandés pour le traitement de la dépression dans cette population (Moore & O'Keeffe, 1999). Cependant, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pourraient être plus efficaces pour diminuer le risque de MA associé à la dépression (Y.-Y. Huang et al., 2024).

Chez les personnes atteintes de MA, l'ensemble des antidépresseurs montre une efficacité par rapport à un placebo. Cependant, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine montrent pour la plupart une efficacité supérieure aux autres classes, l'antidépresseur le plus efficace étant la mirtazapine (Y. He et al., 2021). Une méta-analyse n'a trouvé aucune modification du MMSE par les 14 anti-dépresseurs étudiés (Y. He et al., 2021). Cependant, certaines études ont rapporté des altérations réversibles de la cognition chez certains patients et patientes suite à la prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la NA (Bartlomé et al., 1992 ; Petracca et al., 1996 ; Reifler et al., 1989 ; Taragano et al., 1997). D'autres effets indésirables peuvent survenir, tels que des crises d'épilepsie, une confusion, une désorientation ou des troubles digestifs (O. Lu et al., 2023 ; Taragano et al., 1997). Ils sont particulièrement fréquents suite à la prise de maprotiline et de désipramine, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la NA. Les traitements recommandés pour le traitement de la dépression dans la MA sont donc les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Y. He et al., 2021). Ces médicaments ont été associés à un risque réduit de progression du trouble neurocognitif mineur vers le trouble neurocognitif majeur (Y.-Y. Huang et al., 2024).

4.4. Stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague est une piste prometteuse pour traiter les altérations liées à l'hyperactivité tonique du LC puisque des études chez le rongeur suggèrent qu'elle pourrait restaurer l'activité phasique de ce noyau (Vargas-Caballero et al., 2022). Chez, l'humain, un effet stimulant sur l'activité du LC a également été confirmé (Schneider et al., 2025). Un effet bénéfique sur la plasticité synaptique a ainsi été montré chez l'animal. La stimulation du nerf vague pourrait également avoir un effet thérapeutique indépendant

du LC, notamment en diminuant la neuroinflammation périphérique (pour revue, voir Vargas-Caballero et al., 2022).

Actuellement, la stimulation du nerf vague est utilisée pour traiter l'épilepsie. Elle pourrait donc avoir un effet bénéfique sur l'hyperactivité neuronale observée dans la MA. Elle est également utilisée comme traitement de la dépression, et pourrait donc améliorer les symptômes dépressifs associés à la MA. De plus, chez les patientes et patients épileptiques et dépressifs, elle a un effet bénéfique sur la mémoire. Chez des participants participantes saines, jeunes ou âgées, un effet positif sur la mémoire a également été rapporté, mais de manière inconstante. La séquence temporelle de la stimulation semble déterminante pour obtenir cet effet. (Vargas-Caballero et al., 2022).

A ce jour, 6 études ont étudié la stimulation du nerf vague dans la MA. Elles ont montré une bonne tolérance. Ces études montrent des résultats encourageants sur la cognition globale, la mémoire associative, l'apprentissage verbal et la navigation spatiale. Il n'y avait cependant pas d'effet sur les fonctions exécutives, la mémoire sémantique et de travail, l'attention et le langage. Les mesures cognitives utilisées étaient cependant très hétérogènes et deux études n'ont pas évalué l'effet de l'intervention sur la cognition. Les paramètres de stimulation étaient également hétérogènes, puisque ceux permettant un effet optimal ne sont pas établis pour le moment. Les études ultérieures devraient ainsi chercher à établir les paramètres optimums et à confirmer le bénéfice clinique de la stimulation du nerf vague dans la MA.

Ainsi, la stimulation du nerf vague est une piste prometteuse pour le traitement de la MA, mais davantage d'études sont nécessaires pour établir ou réfuter son efficacité et déterminer les paramètres de stimulation optimaux.

5. Perspectives cliniques de l'étude du locus coeruleus en IRM structurelle

Nous avons détaillé l'implication du LC dans différents troubles associés au vieillissement et les perspectives thérapeutiques associées. L'imagerie du LC peut ainsi apparaître comme un biomarqueur prometteur, à visée diagnostique, pronostique et d'évaluation de la réponse thérapeutique. Dans cette partie, nous détaillerons l'état actuel des connaissances et les prochaines étapes nécessaires pour mettre en place ces applications potentielles.

5.1. Harmonisation des mesures

Pour être utilisée en clinique, l'imagerie structurelle du LC nécessite d'être harmonisée, afin de pouvoir définir des seuils décisionnels applicables indépendamment du centre d'acquisition.

Premièrement, une harmonisation des séquences est nécessaire. Des efforts en ce sens ont été faits pour l'imagerie de la substancia nigra, avec la proposition d'un protocole d'acquisition standardisé de l'IRM-NM (Salzman et al., 2021), ainsi qu'une méthode d'harmonisation entre différents scanners (Wengler et al., 2021). Ces travaux pourraient servir de modèle afin d'harmoniser l'imagerie du LC.

Concernant le choix de la séquence, celle récemment optimisée par Lyu et al. (2025) constitue un bon candidat pour une application en clinique, de par son faible temps d'acquisition (inférieur à 5 minutes, contre un total de 13 minutes pour les 3 acquisitions successives utilisées dans ce travail de thèse). Une méthode quantitative, telle que celle proposée par Truillo et al. (2019) pourrait également permettre une meilleure comparabilité entre des séquences acquises avec différents scanners. La stabilité des résultats obtenus entre deux acquisitions d'une même séquence, chez un même sujet, devra également être vérifiée. En effet, des études précédentes ont rapporté des stabilités différentes (modérées à élevées) pour des séquences différentes (Betts et al., 2017 ; Dahl et al., 2019 ; Langley et al., 2017 ; Tona et al., 2017).

Ensuite, une méthode de segmentation du LC devra être choisie. Les méthodes automatiques (masque dans un espace commun, application d'un seuil, mesure des voxels de plus haute intensité et algorithme de segmentation) apparaissent préférables aux méthodes manuelles qui nécessiteraient une formation des praticiens et praticiennes. La méthode choisie devra être disponible en accès libre et son utilisation facilitée autant que possible (*read me*, interface graphique...). La méthode de segmentation automatique utilisée dans cette thèse, reposant sur l'algorithme ASHS et disponible en accès libre (https://www.nitrc.org/doi/landing_page.php?table=frs_file&id=23086&doi=10.25790/bml0cm.198), constitue une candidate potentielle. Elle présente l'avantage de fournir une segmentation individuelle du LC, permettant à la fois la mesure de son intensité et de son volume, et a montré une mesure de l'intensité similaire à celle obtenue avec d'autres méthodes (Foyard, Blanchard, et al., 2026).

Enfin, l'application clinique de l'imagerie du LC nécessitera la mise en place de seuils décisionnels. Un premier pas en ce sens est une étude ayant défini l'intervalle de valeurs normales de l'intensité et du volume du LC chez des personnes âgées sans trouble cognitif (Al Haddad et al., 2023).

5.2. Applications cliniques potentielles

Comme nous l'avons vu dans le cadre théorique, les personnes atteintes de MA, ont une intensité et un volume du LC plus faibles que des sujets contrôles. De même, l'intensité du LC est réduite chez les personnes atteintes de maladie de Parkinson ou de dépression, tandis qu'elle est augmentée chez les personnes ayant un trouble du stress post-traumatique et que les personnes atteintes de trouble anxieux ou ayant un trouble du deuil prolongé probable présentent un volume du LC plus élevé que les sujets contrôles. Ces différences suggèrent que ces mesures pourraient potentiellement contribuer au **diagnostic** de ces maladies. La pertinence diagnostique de la mesure de l'intensité ou du volume du LC nécessite cependant d'être étudiée, en quantifiant sa sensibilité et sa spécificité pour chacune de ces maladies.

Dans la maladie de Parkinson, c'est l'IRM-NM de la substancia nigra qui a été la plus étudiée. Elle permet de différentier les patients et patientes des contrôles, avec une spécificité et une sensibilité supérieures à 80%. Ajouter une mesure du LC n'améliore pas le diagnostic (Cho et al., 2021 ; J. Wang et al., 2019). Plusieurs études ont ainsi proposé l'IRM-NM de la subtancia nigra comme une alternative non-irradiante au DAT-Scan pour le diagnostic de maladie de Parkinson (Kawaguchi et al., 2016 ; Okuzumi et al., 2019).

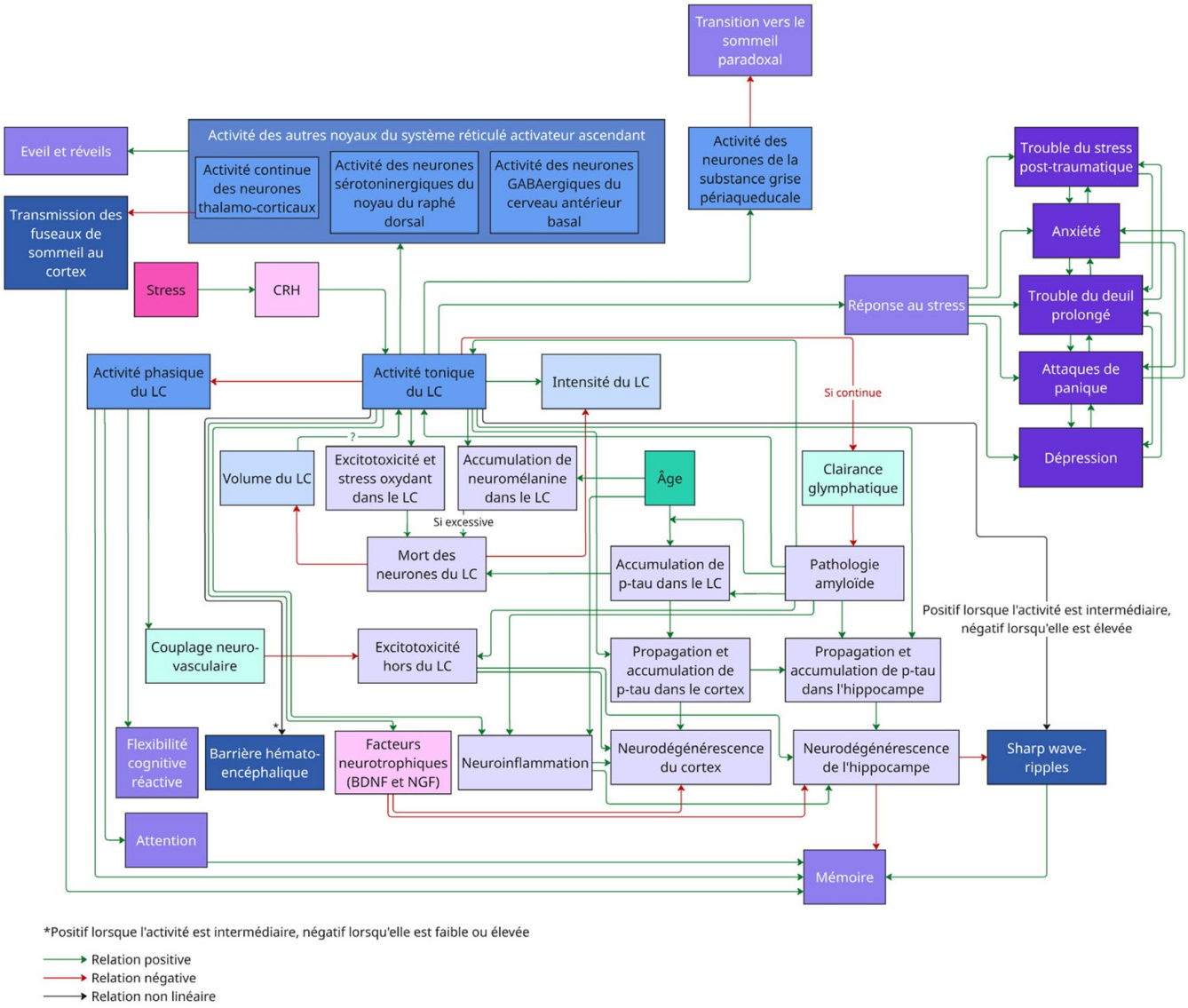
L'imagerie du LC pourrait également avoir une valeur **pronostique**. En effet, une intensité du LC plus faible est observée chez les personnes ayant un trouble neurocognitif mineur lié à la MA qui développeront un trouble neurocognitif majeur dans les 2,5 ans, par rapport à celles qui resteront stables sur cette période (Galgani et al., 2023) Il a également rapporté qu'une plus faible intensité du LC était associée à un déclin ultérieur plus important des fonctions exécutives et attentionnelles, ainsi que de la cognition globale mesurée par le CDR-SB, chez des personnes sans trouble cognitif (Engels-Domínguez, Riphagen, et al., 2024 ; Jacobs, Becker, et al., 2021 ; Pahl et al., 2024). L'association avec le déclin des fonctions attentionnelles était plus forte chez les sujets ayant une charge amyloïde plus élevée (Pahl et al., 2024). Ainsi, ces études suggèrent une valeur pronostique de l'intensité du LC aux stades préclinique et de trouble neurocognitif mineur de la MA. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour déterminer la valeur

prédictive de ce marqueur à l'échelle individuelle. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la prédiction de l'évolution de la maladie de Parkinson ou de maladies psychiatriques par l'intensité ou le volume du LC.

Enfin, l'imagerie du LC pourrait être un outil de prédiction ou d'évaluation de la **réponse aux traitements** ciblant ce noyau. Ainsi, une étude a rapporté que parmi les personnes atteintes de maladie de Parkinson, seules celles ayant une faible intensité du LC bénéficiaient d'un traitement par l'atomoxetine pour améliorer l'inhibition (O'Callaghan et al., 2021). De même, il pourrait être intéressant de déterminer si l'intensité ou le volume du LC prédisent la réponse à la stimulation du nerf vague dans la MA. De plus, une étude a montré qu'une intervention non pharmacologique agissant sur la variabilité de la fréquence cardiaque pouvait diminuer l'intensité du LC chez des jeunes adultes. Cette diminution était associée à la variabilité de la fréquence cardiaque au cours de l'intervention, suggérant qu'elle puisse refléter la réponse au traitement. Cette association n'était cependant pas observée chez des adultes (Bachman et al., 2023). D'autres études sont donc nécessaires pour déterminer si l'intensité ou le volume de LC pourrait refléter la réponse à d'autres types de traitements dans une population âgée.

6. Conclusion

Les travaux réalisés au cours de cette thèse apportent de nouveaux éléments de preuve soulignant le rôle central du LC dans le vieillissement normal et la MA préclinique. L'intégrité du LC était ainsi associée à l'intégrité cérébrale (étude 1), à la microstructure du sommeil (étude 2), ainsi qu'aux symptômes neuropsychiatriques (étude 3). En considérant conjointement nos travaux et les études précédentes, il est ainsi possible de décrire et d'émettre des hypothèses quant aux relations complexes entre l'activité du LC, les mesures obtenues en imagerie et les processus physiopathologiques impliqués dans le vieillissement et la MA, illustrées par le modèle suivant :



Les techniques d'imagerie du LC utilisées, bien qu'innovantes et informatives, présentent des limites que nous avons détaillées. Leur utilisation conjointe avec d'autres indicateurs de l'activité du LC, tels que l'IRM fonctionnelle de haute résolution, la dilatation pupillaire et la mesure de l'α-amylase salivaire permettrait de mieux caractériser les relations entre l'activité du LC et les mesures structurelles que sont l'intensité et le volume, et ainsi de confirmer les interprétations proposées.

Nous avons également détaillé les différents traitements ciblant le LC étudiés pour le traitement de la MA. Les agonistes et antagonistes α-adrénergiques n'ont pas montré de bénéfices et semblent au contraire parfois aggraver les troubles. Les β-bloquants sont efficaces pour réduire l'agressivité mais peuvent aggraver les déficits cognitifs. Ils sont donc à utiliser avec prudence, en réévaluant le rapport bénéfice-risque après la mise en place du traitement. Les agonistes β_2 semblent prévenir la survenue de la MA, mais pourraient accélérer ses processus pathologiques une fois que ceux-ci ont débuté. Davantage d'études sont donc nécessaires pour mieux caractériser leur effet sur le cours de la maladie. Pour traiter la dépression chez les personnes atteintes de MA, la classe d'antidépresseurs recommandée est celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, car ils présentent une haute efficacité ainsi que peu d'effets indésirables dans cette population, et pourraient même ralentir le cours de la maladie. Cependant, chez les personnes âgées sans trouble cognitif, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la NA sont à privilégier. Enfin, la stimulation du nerf vague est une piste prometteuse pour restaurer l'activité phasique du LC dans la MA et des résultats préliminaires suggèrent un effet bénéfique sur la cognition. Cependant, l'étude de cette technique dans la MA n'en est qu'à ses débuts, et les paramètres de stimulation optimaux ainsi que les bénéfices potentiels restent encore à explorer.

RÉFÉRENCES

Abanto, J., Dwivedi, A. K., Imbimbo, B. P., & Espay, A. J. (2024). Increases in amyloid-β42 slow cognitive and clinical decline in Alzheimer's disease trials. *Brain*, *147*(10), 3513-3521. https://doi.org/10.1093/brain/awae216

Acosta, H., Jansen, A., & Kircher, T. (2021). Larger bilateral amygdalar volumes are associated with affective loss experiences. *Journal of Neuroscience Research*, *99*(7), 1763-1779. https://doi.org/10.1002/jnr.24835

Aganj, I., Mora, J., Fischl, B., & Augustinack, J. C. (2024). Automatic geometry-based estimation of the locus coeruleus region on T1-weighted magnetic resonance images. *Frontiers in Neuroscience*, *18*. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1375530

Aghakhanyan, G., Galgani, A., Vergallo, A., Lombardo, F., Martini, N., Baldacci, F., Tognoni, G., Leo, A., Guidoccio, F., Siciliano, G., Fornai, F., Pavese, N., Volterrani, D., & Giorgi, F. S. (2023). Brain metabolic correlates of Locus Coeruleus degeneration in Alzheimer's disease: A multimodal neuroimaging study. *Neurobiology of Aging*, *122*, 12-21. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.11.002

Agosta, F., Cecchetti, G., Spinelli, E. G., Ghirelli, A., Rugarli, G., Pisano, S., Coraglia, F., Canu, E., Castelnovo, V., Sibilla, E., Gilioli, A., Tripodi, C., Freri, F., Bianchi, A., Vezzulli, P., Calloni, S., Falini, A., Samanes Gajate, A. M., Panzacchi, A., … Filippi, M. (2026). Real-world implementation of lecanemab and donanemab in an Italian memory center: A 1-year experience. *Alzheimer's Research & Therapy*, *18*(1), 96. https://doi.org/10.1186/s13195-026-02015-6

Agrawal, S., Yu, L., Leurgans, S. E., Kapasi, A., Barnes, L. L., Bennett, D. A., Boyle, P. A., & Schneider, J. A. (2024). Grey matter ageing-related tau astrogliopathy: Associations with brain pathologies and cognitive decline. *Brain*, *147*(10), 3501-3512. https://doi.org/10.1093/brain/awae250

Ahn, E. H., & Park, J.-B. (2025). Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease Induced by Amyloid-β and Tau Phosphorylation Along with RhoA Activity: Perspective of RhoA/Rho-Associated Protein Kinase Inhibitors for Neuronal Therapy. *Cells*, *14*(2). https://doi.org/10.3390/cells14020089

Al Haddad, R., Chamoun, M., Tardif, C. L., Guimond, S., Horga, G., Rosa-Neto, P., & Cassidy, C. M. (2023). Normative Values of Neuromelanin-Sensitive MRI Signal in Older Adults Obtained Using a Turbo Spin Echo Sequence. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, *58*(1), 294-300. https://doi.org/10.1002/jmri.28530

Ali, F., & Josephs, K. (2019). Rare Tauopathies. *Seminars in Neurology*, *39*(02), 264-273. https://doi.org/10.1055/s-0039-1678584

Allain, P., Nicoleau, S., Pinon, K., Etcharry-Bouyx, F., & Et., A. (2005). Executive functioning in normal aging: A study of action planning using the Zoo Map Test. *Brain and Cognition*. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.08.011

Allen, Y. S., Adrian, T. E., Allen, J. M., Tatemoto, K., Crow, T. J., Bloom, S. R., & Polak, J. M. (1983). Neuropeptide Y Distribution in the Rat Brain. *Science*, *221*(4613), 877-879. https://doi.org/10.1126/science.6136091

Altemus, M., Sarvaiya, N., & Neill Epperson, C. (2014). Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004

Amaral, D. G., & Sinnamon, H. M. (1977). The locus coeruleus: Neurobiology of a central noradrenergic nucleus. *Progress in Neurobiology*, *9*(3), 147-196. https://doi.org/10.1016/0301-0082(77)90016-8

American Psychiatric Association. (2023). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)*. https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787

Andersson, M., Reinvang, I., Wehling, E., Hugdahl, K., & Et., A. (2008). A dichotic listening study of attention control in older adults. *Scandinavian Journal of Psychology*. https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2008.00634.x

Andrés-Benito, P., Fernández-Dueñas, V., Carmona, M., Escobar, L. A., Torrejón-Escribano, B., Aso, E., Ciruela, F., & Ferrer, I. (2017). Locus coeruleus at asymptomatic early and middle Braak stages of neurofibrillary tangle pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *43*(5), 373-392. https://doi.org/10.1111/nan.12386

Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, *6*(1), 9. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7

Ao, Y., Yang, B., Zhang, C., Wu, B., Zhang, X., Xing, D., & Xu, H. (2021). Locus Coeruleus to Paraventricular Thalamus Projections Facilitate Emergence From Isoflurane Anesthesia in Mice. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 643172. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643172

Arango, V., Underwood, M. D., & Mann, J. J. (1996). Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: Preliminary results. *Biological Psychiatry*, *39*(2), 112-120. https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00107-7

Arima, K., & Akashi, T. (1990). Involvement of the locus coeruleus in Pick's disease with or without Pick body formation. *Acta Neuropathologica*, *79*(6), 629-633. https://doi.org/10.1007/BF00294240

Arizmendi, B., Kaszniak, A. W., & O'Connor, M.-F. (2016). Disrupted prefrontal activity during emotion processing in complicated grief: An fMRI investigation. *NeuroImage*, *124*, 968-976. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.054

Ashendorf, L., Jefferson, A., Oconnor, M., Chaisson, C., & Et., A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*. https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.11.005

Ashton, N. J., Pascoal, T. A., Karikari, T. K., Benedet, A. L., Lantero-Rodriguez, J., Brinkmalm, G., Snellman, A., Schöll, M., Troakes, C., Hye, A., Gauthier, S., Vanmechelen, E., Zetterberg, H., Rosa-Neto, P., & Blennow, K. (2021). Plasma p-tau231: A new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathologica*, *141*(5), 709-724. https://doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6

Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annual Review of Neuroscience*, *28*(1), 403-450. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709

Aston-Jones, G., Shipley, M. T., Chouvet, G., Ennis, M., van Bockstaele, E., Pieribone, V., Shiekhattar, R., Akaoka, H., Drolet, G., Astier, B., Charléty, P., Valentino, R. J., & Williams, J. T. (1991). Chapter 4 - Afferent regulation of locus coeruleus neurons: Anatomy, physiology and pharmacology. In C. D. Barnes & O. Pompeiano (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 88, p. 47-75). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63799-1

Aston-Jones, G., Zhu, Y., & Card, J. P. (2004). Numerous GABAergic Afferents to Locus Ceruleus in the Pericerulear Dendritic Zone: Possible Interneuronal Pool. *Journal of Neuroscience*, *24*(9), 2313-2321. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5339-03.2004

Avants, B. B., Epstein, C. L., Grossman, M., & Gee, J. C. (2008). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis, Special Issue on The Third International Workshop on Biomedical Image Registration – WBIR 2006*, *12*(1), 26-41. https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004

Bachman, S. L., Cole, S., Yoo, H. J., Nashiro, K., Min, J., Mercer, N., Nasseri, P., Thayer, J. F., Lehrer, P., & Mather, M. (2023). Daily heart rate variability biofeedback training decreases locus coeruleus MRI contrast in younger adults in a randomized clinical trial. *International Journal of Psychophysiology*, *193*, 112241. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.08.014

Bachman, S. L., Dahl, M. J., Werkle-Bergner, M., Düzel, S., Forlim, C. G., Lindenberger, U., Kühn, S., & Mather, M. (2021). Locus coeruleus MRI contrast is associated with cortical thickness in older adults. *Neurobiology of Aging*, *100*, 72-82. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.12.019

Bachman, S. L., Nashiro, K., Yoo, H., Wang, D., Thayer, J. F., & Mather, M. (2022). Associations between locus coeruleus MRI contrast and physiological responses to acute stress in younger and older adults. *Brain Research*, *1796*, 148070. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148070

Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E. J., & Et., A. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*. https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520

Bain, A., Bavelele, P., Gervais, M., Tomeo, C., & Dautricourt, S. (2023). *Locus coeruleus alterations in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's disease: A systematic review*.

Bain, A., Tomeo, C., André, C., Garnier-Crussard, A., de Flores, R., & Dautricourt, S. (2026). Locus coeruleus alterations in dementia with Lewy bodies: A systematic review. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *12*(1), e70199. https://doi.org/10.1002/trc2.70199

Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: A new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging*. https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.1.12

Balthazar, M. L. F., Yasuda, C. L., Pereira, F. R., Pedro, T., & Et., A. (2009). Differences in grey and white matter atrophy in amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02408.x

Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4

Bangasser, D. A., Curtis, A., Reyes, B. a. S., Bethea, T. T., Parastatidis, I., Ischiropoulos, H., Van Bockstaele, E. J., & Valentino, R. J. (2010). Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: Potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology. *Molecular Psychiatry*, *15*(9), 896-904. https://doi.org/10.1038/mp.2010.66

Bangasser, D. A., Reyes, B. a. S., Piel, D., Garachh, V., & Et., A. (2012). Increased vulnerability of the brain norepinephrine system of females to corticotropin-releasing factor overexpression. *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/mp.2012.24

Bangasser, D. A., Wiersielis, K. R., & Khantsis, S. (2016). Sex differences in the locus coeruleus-norepinephrine system and its regulation by stress. *Brain Research, New Evidence for Heterogeneous Organization and Actions of the Central Noradrenergic Transmitter System*, *1641*, 177-188. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.021

Barnard, D. F., Gabella, K. M., Kulp, A. C., Parker, A. D., & Et., A. (2019). Sex differences in the regulation of brain IL-1β in response to chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.026

Bartlomé, P., King, K. S., Matsuo, F., & Wood, J. S. (1992). Cognitive decline with nortriptyline use in a patient with dementia of the Alzheimer's type. *Western Journal of Medicine*, *156*(1), 75-77.

Bateman, R. J., Aisen, P. S., De Strooper, B., Fox, N. C., & Et., A. (2010). Autosomal-dominant Alzheimer's disease: A review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. https://doi.org/10.1186/alzrt59

Beach, P. A., Hyland, S., Chen, X., & Huddleston, D. E. (2026). Locus coeruleus degeneration is associated with orthostatic hypotension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clinical Autonomic Research*, *36*(1), 53-64. https://doi.org/10.1007/s10286-025-01164-2

Beardmore, R., Hou, R., Darekar, A., Holmes, C., & Boche, D. (2021). The Locus Coeruleus in Aging and Alzheimer's Disease: A Postmortem and Brain Imaging Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, *83*(1), 5-22. https://doi.org/10.3233/JAD-210191

Beckers, E., Van Egroo, M., Ashton, N. J., Blennow, K., Vandewalle, G., Zetterberg, H., Poser, B. A., & Jacobs, H. I. L. (2024). Microstructural associations between locus coeruleus, cortical, and subcortical regions are modulated by astrocyte reactivity: A 7T MRI adult lifespan study. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *34*(6), bhae261. https://doi.org/10.1093/cercor/bhae261

Bell, T. R., Elman, J. A., Beck, A., Fennema-Notestine, C., Gustavson, D. E., Hagler, D. J., Jack, A. J., Lyons, M. J., Puckett, O. K., Toomey, R., Franz, C. E., & Kremen, W. S. (2023). Rostral-middle locus coeruleus integrity and subjective cognitive decline in early old age. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *29*(8), 763-774. https://doi.org/10.1017/S1355617722000881

Beltrán, S., Reisert, M., Krafft, A. J., Frase, S., Mast, H., Urbach, H., Luetzen, N., Hohenhaus, M., & Wolf, K. (2024). Spinal cord motion and CSF flow in the cervical spine of 70 healthy participants. *NMR in Biomedicine*, *37*(7), e5013. https://doi.org/10.1002/nbm.5013

Benarroch, E. E. (2018). Locus coeruleus. *Cell and Tissue Research*, *373*(1), 221-232. https://doi.org/10.1007/s00441-017-2649-1

Benítez, M. J., Cuadros, R., & Jiménez, J. S. (2021). Phosphorylation and Dephosphorylation of Tau Protein by the Catalytic Subunit of PKA, as Probed by Electrophoretic Mobility Retard. *Journal of Alzheimer's Disease*. https://doi.org/10.3233/jad-201077

Berardi, A. M., Parasuraman, R., & Haxby, J. V. (2005). Sustained Attention in Mild Alzheimer's Disease. *Developmental Neuropsychology*. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2801_4

Berente, D. B., Zsuffa, J., Werber, T., Kiss, M., Drotos, A., Kamondi, A., Csukly, G., & Horvath, A. A. (2022). Alteration of Visuospatial System as an Early Marker of Cognitive Decline: A Double-Center Neuroimaging Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 854368. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.854368

Bernard, R., Kerman, I. A., Thompson, R. C., Jones, E. G., Bunney, W. E., Barchas, J. D., Schatzberg, A. F., Myers, R. M., Akil, H., & Watson, S. J. (2011). Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. *Molecular Psychiatry*, *16*(6), 634-646. https://doi.org/10.1038/mp.2010.44

Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, *42*(1), 33-84. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7

Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., Troester, M. T., & Vaughn, B. V. (2017). AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *13*(5), 665-666. https://doi.org/10.5664/jcsm.6576

Besson, F. L., La Joie, R., Doeuvre, L., Gaubert, M., Mézenge, F., Egret, S., Landeau, B., Barré, L., Abbas, A., Ibazizene, M., de La Sayette, V., Desgranges, B., Eustache, F., & Chételat, G. (2015). Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *35*(29), 10402-10411. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0150-15.2015

Bethlehem, R. A. I., Seidlitz, J., White, S. R., Vogel, J. W., Anderson, K. M., Adamson, C., Adler, S., Alexopoulos, G. S., Anagnostou, E., Areces-Gonzalez, A., Astle, D. E., Auyeung, B., Ayub, M., Bae, J., Ball, G., Baron-Cohen, S., Beare, R., Bedford, S. A., Benegal, V., … Alexander-Bloch, A. F. (2022). Brain charts for the human lifespan. *Nature*, *604*(7906), 525-533. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04554-y

Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Jessen, F., & Düzel, E. (2017). In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *NeuroImage*, *163*, 150-159. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.042

Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Spottke, A., Teipel, S. J., Kilimann, I., Jessen, F., & Düzel, E. (2019). Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF Aβ levels. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *11*(1), 281-285. https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.001

Betts, M. J., Kirilina, E., Otaduy, M. C. G., Ivanov, D., Acosta-Cabronero, J., Callaghan, M. F., Lambert, C., Cardenas-Blanco, A., Pine, K., Passamonti, L., Loane, C., Keuken, M. C., Trujillo, P., Lüsebrink, F., Mattern, H., Liu, K. Y., Priovoulos, N., Fliessbach, K., Dahl, M. J., … Hämmerer, D. (2019). Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain*, *142*(9), 2558-2571. https://doi.org/10.1093/brain/awz193

Betzel, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., & Et., A. (2014). Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.067

Bierer, L., Aisen, P. S., Davidson, M., Ryan, T. M., Schmeidler, J., & Davis, K. L. (2010). A Pilot Study of Clonidine Plus Physostigmine in Alzheimer's Disease. *Dementia*, *5*(5), 243-246. https://doi.org/10.1159/000106731

Blair, N. P., Hwang, G., Ward, B. D., Claesges, S. A., Webber, A. R., Hainsworth, K. R., Wang, Y., Reynolds, C. F., Stein, E. A., & Goveas, J. S. (2025). Disrupted Large-Scale Brain Network Connectivity in Prolonged Grief Disorder: Relationship With Grief-Related Avoidance, Yearning, and Intrusive Thoughts. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2025.07.011

Blanco Martín, E., Ugarriza Serrano, I., Elcoroaristizabal Martín, X., Galdos Alcelay, L., & Et., A. (2016). Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: A multicenter study. *BMC Neurology*. https://doi.org/10.1186/s12883-016-0607-2

Bonanno, G. A., Neria, Y., Mancini, A., Coifman, K. G., & Et., A. (2007). Is there more to complicated grief than depression and posttraumatic stress disorder? A test of incremental validity. *Journal of Abnormal Psychology*. https://doi.org/10.1037/0021-843x.116.2.342

Bondareff, W., Mountjoy, C. Q., Roth, M., Rossor, M. N., & Et., A. (1987). NEURONAL DEGENERATION IN LOCUS CERULEUS AND CORTICAL CORRELATES OF ALZHEIMER DISEASE. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. https://doi.org/10.1097/00002093-198701040-00005

Borodovitsyna, O., Duffy, B. C., Pickering, A. E., & Chandler, D. J. (2020). Anatomically and functionally distinct locus coeruleus efferents mediate opposing effects on anxiety-like behavior. *Neurobiology of Stress*, *13*, 100284. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100284

Borodovitsyna, O., Flamini, M. D., & Chandler, D. J. (2018). Acute Stress Persistently Alters Locus Coeruleus Function and Anxiety-like Behavior in Adolescent Rats. *Neuroscience*, *373*, 7-19. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.020

Borrego-Écija, S., Grau-Rivera, O., Colom-Cadena, M., Molinuevo, J. L., Tolosa, E., Sánchez-Valle, R., & Gelpi, E. (2018). Tauopathy with Hippocampal 4-Repeat Tau Immunoreactive Spherical Inclusions in a Patient with PSP. *Brain Pathology*, *28*(2), 284-286. https://doi.org/10.1111/bpa.12506

Boukezzi, S. C., Neukam, P. T., Balderston, N., Jacob, Y., Smith, D. A., Whitaker, Y., Rutter, S. B., Soogrim, V., Feder, A., Charney, D. S., Grillon, C., Kundu, P., Balchandani, P., Morris, L. S., & Murrough, J. W. (2025). Role of the Locus Coeruleus in Response to Threat in Anxiety Disorders and Posttraumatic Stress Disorder: An Ultra-High-Field 7T Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry Global Open Science*, *5*(6), 100596. https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2025.100596

Bouret, S., & Sara, S. J. (2005). Network reset: A simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends in Neurosciences*, *28*(11), 574-582. https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.09.002

Boutin, A., & Doyon, J. (2020). A sleep spindle framework for motor memory consolidation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *375*(1799), 20190232. https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0232

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*(4), 239-259. https://doi.org/10.1007/BF00308809

Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *70*(11), 960-969. https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379

Bregman, N., Nathan, T., Shir, D., Omer, N., Levy, M. H., David, A. B., Aizenstien, O., Lotan, E., Alcalay, Y., Awad, A. A., Gadoth, A., Ash, E., & Shiner, T. (2025). Lecanemab in clinical practice: Real-world outcomes in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *17*(1), 119. https://doi.org/10.1186/s13195-025-01763-1

Breton-Provencher, V., & Sur, M. (2019). Active control of arousal by a locus coeruleus GABAergic circuit. *Nature Neuroscience*, *22*(2), 218-228. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0305-z

Brodt, S., Inostroza, M., Niethard, N., & Born, J. (2023). Sleep—A brain-state serving systems memory consolidation. *Neuron*, 111(7), 1050-1075. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.03.005

Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of Sleep and Wakefulness. *Physiological Reviews*, *92*(3), 1087-1187. https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2011

Buchanan, G. F., & Richerson, G. B. (2009). Role of chemoreceptors in mediating dyspnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology, Dyspnea: Mechanisms of Respiratory Sensation*, *167*(1), 9-19. https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.12.002

Buckelmüller, J., Landolt, H.-P., Stassen, H. H., & Achermann, P. (2006). Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.11.005

Buckner, R. L., & Krienen, F. M. (2013). The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.017

Bui, E., Horenstein, A., Shah, R., Skritskaya, N. A., Mauro, C., Wang, Y., Duan, N., Reynolds, C. F., Zisook, S., Shear, M. K., & Simon, N. M. (2015). Grief-related panic symptoms in Complicated Grief. *Journal of Affective Disorders*, *170*, 213-216. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.028

Bui, E., Mauro, C., Robinaugh, D. J., Skritskaya, N. A., Wang, Y., Gribbin, C., Ghesquiere, A., Horenstein, A., Duan, N., Reynolds, C., Zisook, S., Simon, N. M., & Shear, M. K. (2015). The Structured Clinical Interview for Complicated Grief: Reliability, Validity, and Exploratory Factor Analysis. *Depression and Anxiety*, *32*(7), 485-492. https://doi.org/10.1002/da.22385

Bull, M. J. (2020). Down Syndrome. *New England Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1056/NEJMra1706537

Burke, D. M., & Mackay, D. G. (1997). Memory, language, and ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0170

Busch, C., Bohl, J., & Ohm, T. G. (1997). Spatial, Temporal and Numeric Analysis of Alzheimer Changes in the Nucleus Coeruleus. *Neurobiology of Aging*, *18*(4), 401-406. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00035-3

Busche, M. A., & Konnerth, A. (2015). Neuronal hyperactivity – A key defect in Alzheimer's disease? *BioEssays*. https://doi.org/10.1002/bies.201500004

Bush, W. D., Garguilo, J., Zucca, F. A., Albertini, A., Zecca, L., Edwards, G. S., Nemanich, R. J., & Simon, J. D. (2006). The surface oxidation potential of human neuromelanin reveals a spherical architecture with a pheomelanin core and a eumelanin surface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(40), 14785-14789. https://doi.org/10.1073/pnas.0604010103

Buzsáki, G. (2015). Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*, *25*(10), 1073-1188. https://doi.org/10.1002/hipo.22488

Byun, J.-I., Jahng, G.-H., Ryu, C.-W., Park, S., Lee, K. H., Hong, S. O., Jung, K.-Y., & Shin, W. C. (2023). Altered functional connectivity of the ascending reticular activating system in obstructive sleep apnea. *Scientific Reports*, *13*(1), 8731. https://doi.org/10.1038/s41598-023-35535-4

Caestecker, S., Lescrauwaet, E., Boon, P., Carrette, E., Raedt, R., & Vonck, K. (2025). The Locus Coeruleus—Noradrenergic System in the Healthy and Diseased Brain: A Narrative Review. *European Journal of Neurology*, *32*(9), e70337. https://doi.org/10.1111/ene.70337

Calarco, N., Cassidy, C. M., Selby, B., Hawco, C., Voineskos, A. N., Diniz, B. S., & Nikolova, Y. S. (2022). Associations between locus coeruleus integrity and diagnosis, age, and cognitive performance in older adults with and without late-life depression: An exploratory study. *NeuroImage: Clinical*, *36*, 103182. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103182

Canu, E., McLaren, D. G., Fitzgerald, M. E., Bendlin, B. B., & Et., A. (2010). Microstructural Diffusion Changes are Independent of Macrostructural Volume Loss in Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. https://doi.org/10.3233/jad-2010-1295

Carballo-Carbajal, I., Laguna, A., Romero-Giménez, J., Cuadros, T., Bové, J., Martinez-Vicente, M., Parent, A., Gonzalez-Sepulveda, M., Peñuelas, N., Torra, A., Rodríguez-Galván, B., Ballabio, A., Hasegawa, T., Bortolozzi, A., Gelpi, E., & Vila, M. (2019). Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis. *Nature Communications*, *10*, 973. https://doi.org/10.1038/s41467-019-08858-y

Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., & Et., A. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x

Casagrande, M., Forte, G., Favieri, F., & Corbo, I. (2022). Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(14). https://doi.org/10.3390/ijerph19148457

Cassady, K. E., Adams, J. N., Chen, X., Maass, A., & Et., A. (2021). Alzheimer's Pathology Is Associated with Dedifferentiation of Intrinsic Functional Memory Networks in Aging. *Cerebral Cortex*. https://doi.org/10.1093/cercor/bhab122

Cassidy, C. M., Therriault, J., Pascoal, T. A., Cheung, V., Savard, M., Tuominen, L., Chamoun, M., McCall, A., Celebi, S., Lussier, F., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Weinshenker, D., Tardif, C., Ismail, Z., Gauthier, S., & Rosa-Neto, P. (2022). Association of locus coeruleus integrity with Braak stage and neuropsychiatric symptom severity in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, *47*(5), 1128-1136. https://doi.org/10.1038/s41386-022-01293-6

Cassidy, C. M., Zucca, F. A., Girgis, R. R., Baker, S. C., Weinstein, J. J., Sharp, M. E., Bellei, C., Valmadre, A., Vanegas, N., Kegeles, L. S., Brucato, G., Kang, U. J., Sulzer, D., Zecca, L., Abi-Dargham, A., & Horga, G. (2019). Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(11), 5108-5117. https://doi.org/10.1073/pnas.1807983116

Castren, E., Thoenen, H., & Lindholm, D. (1995). Brain-derived neurotrophic factor messenger RNA is expressed in the septum, hypothalamus and in adrenergic brain stem nuclei of adult rat brain and is increased by osmotic stimulation in the paraventricular nucleus. *Neuroscience*, *64*(1), 71-80. https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00386-J

Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*. https://doi.org/10.1037/h0046743

Cervera-Crespo, T., & González-Alvarez, J. (2016). Age and Semantic Inhibition Measured by the Hayling Task: A Meta-Analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. https://doi.org/10.1093/arclin/acw088

Champetier, P., André, C., Weber, F. D., Rehel, S., Ourry, V., Laniepce, A., Lutz, A., Bertran, F., Cabé, N., Pitel, A.-L., Poisnel, G., de la Sayette, V., Vivien, D., Chételat, G., & Rauchs, G. (2023). Age-related changes in fast spindle clustering during non-rapid eye movement sleep and their relevance for memory consolidation. *SLEEP*, *46*(5), zsac282. https://doi.org/10.1093/sleep/zsac282

Chan, D. W., Chan-Ho, M. W., & Chan, T. S. C. (1984). Life event scaling: The Chinese experience. *Social Science & Medicine*. https://doi.org/10.1016/0277-9536(84)90060-1

Chan, M. Y., Park, D. C., Savalia, N. K., Petersen, S. E., & Et., A. (2014). Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. https://doi.org/10.1073/pnas.1415122111

Chan-Palay, V., & Asan, E. (1989). Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in depression. *Journal of Comparative Neurology*, *287*(3), 357-372. https://doi.org/10.1002/cne.902870307

Chauveau, L., Kuhn, E., Palix, C., Felisatti, F., Ourry, V., de La Sayette, V., Chételat, G., & de Flores, R. (2021). Medial Temporal Lobe Subregional Atrophy in Aging and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 750154. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.750154

Chauveau, L., Landeau, B., Dautricourt, S., Turpin, A.-L., Delarue, M., Hébert, O., de La Sayette, V., Chételat, G., & de Flores, R. (2025). Anterior-temporal network hyperconnectivity is key to Alzheimer's disease: From ageing to dementia. *Brain*, awaf008. https://doi.org/10.1093/brain/awaf008

Chen, G., Ward, B. D., Claesges, S. A., Li, S.-J., & Goveas, J. S. (2020). Amygdala functional connectivity features in grief: A pilot longitudinal study. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *28*(10), 1089-1101. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.02.014

Chen, J. J., Rosas, H. D., & Salat, D. H. (2011). Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *NeuroImage*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.032

Chen, X., Huddleston, D. E., Langley, J., Ahn, S., Barnum, C. J., Factor, S. A., Levey, A. I., & Hu, X. (2014a). Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magnetic Resonance Imaging*, *32*(10), 1301-1306. https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.07.003

Chen, X., Huddleston, D. E., Langley, J., Ahn, S., Barnum, C. J., Factor, S. A., Levey, A. I., & Hu, X. (2014b). Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magnetic Resonance Imaging*, *32*(10), 1301-1306. https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.07.003

Chen, Y., Al-Nusaif, M., Li, S., Tan, X., Yang, H., Cai, H., & Le, W. (2024). Progress on early diagnosing Alzheimer's disease. *Frontiers of Medicine*, *18*(3), 446-464. https://doi.org/10.1007/s11684-023-1047-1

Chetelat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mezenge, F., & Et., A. (2007). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*. https://doi.org/10.1093/brain/awm288

Chi, O., Wang, G., Chang, Q., & Weiss, H. (1998). Effects of isoproterenol on blood-brain barrier permeability in rats. *Neurological Research*, *20*(3), 259-264. https://doi.org/10.1080/01616412.1998.11740516

Cho, S. J., Bae, Y. J., Kim, J.-M., Kim, D., Baik, S. H., Sunwoo, L., Choi, B. S., & Kim, J. H. (2021). Diagnostic performance of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging for patients with Parkinson's disease and factor analysis for its heterogeneity: A systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, *31*(3), 1268-1280. https://doi.org/10.1007/s00330-020-07240-7

Chronwall, B. M., DiMaggio, D. A., Massari, V. J., Pickel, V. M., Ruggiero, D. A., & O'donohue, T. L. (1985). The anatomy of neuropeptide-y-containing neurons in rat brain. *Neuroscience*, *15*(4), 1159-1181. https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90260-X

Chu, C.-H., Chang, Y.-C., Liu, K.-T., Liu, Y.-C., Chou, M.-C., Liu, C.-K., Chen, C.-H., Chang, J.-L., & Chen, S.-L. (2025). Intermittent Hypoxia Damages Tyrosine Hydroxylase-Containing Neurons in the Substantia Nigra and Locus Coeruleus but Not Hippocampal Neurons in Male Mouse Models of Early-Stage Sleep Apnea. *Journal of Neuroscience Research*, *103*(6), e70050. https://doi.org/10.1002/jnr.70050

Cibelli, G., Corsi, P., Diana, G., Vitiello, F., & Thiel, G. (2001). Corticotropin-releasing factor triggers neurite outgrowth of a catecholaminergic immortalized neuron via cAMP and MAP kinase signalling pathways. *European Journal of Neuroscience*, *13*(7), 1339-1348. https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01510.x

Civantos Calzada, B., & Aleixandre De Artiñano, A. (2001). Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacological Research*, *44*(3), 195-208. https://doi.org/10.1006/phrs.2001.0857

Clemens, Z., Molle, M., Eross, L., Barsi, P., & Et., A. (2007). Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain*. https://doi.org/10.1093/brain/awm146

Clewett, D., Huang, R., & Davachi, L. (2025). Locus coeruleus activation « resets » hippocampal event representations and separates adjacent memories. *Neuron*, *113*(15), 2521-2535.e8. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.05.013

Clewett, D. V., Huang, R., Velasco, R., Lee, T.-H., & Mather, M. (2018). Locus Coeruleus Activity Strengthens Prioritized Memories Under Arousal. *Journal of Neuroscience*, *38*(6), 1558-1574. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2097-17.2017

Clewett, D. V., Lee, T.-H., Greening, S., Ponzio, A., Margalit, E., & Mather, M. (2016). Neuromelanin marks the spot: Identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, *37*, 117-126. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.019

Coggan, J. S., Keller, D., Calì, C., Lehväslaiho, H., Markram, H., Schürmann, F., & Magistretti, P. J. (2018). Norepinephrine stimulates glycogenolysis in astrocytes to fuel neurons with lactate. *PLOS Computational Biology*, *14*(8), e1006392. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006392

Cohen, S., van Dyck, C. H., Gee, M., Doherty, T., Kanekiyo, M., Dhadda, S., Li, D., Hersch, S., Irizarry, M., & Kramer, L. D. (2023). Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *10*(4), 771-777. https://doi.org/10.14283/jpad.2023.123

Cohen, Z., Molinatti, G., & Hamel, E. (1997). Astroglial and Vascular Interactions of Noradrenaline Terminals in the Rat Cerebral Cortex. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *17*(8), 894-904. https://doi.org/10.1097/00004647-199708000-00008

Coles, J. P. (2006). Imaging of cerebral blood flow and metabolism. *Current Opinion in Anaesthesiology*. https://doi.org/10.1097/01.aco.0000245270.90377.00

Collège des enseignants de neurologie. (2022a). *Syndrome parkisonien | www.cen-neurologie.fr*. Elsevier. 6e édition du référentiel de neurologie. https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-parkisonien

Collège des enseignants de neurologie. (2022b). *Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte | www.cen-neurologie.fr*. Elsevier. 6e édition du référentiel de neurologie. https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/troubles-du-sommeil-de-lenfant-et-de-ladulte

Collège des enseignants de neurologie. (2022c). *Confusion, troubles cognitifs et démence | www.cen-neurologie.fr*. Elsevier. 6e édition du référentiel de neurologie. https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/confusion-troubles-cognitifs-et-demence

Collège des enseignants de neurologie. (2022d). *Maladie de Parkinson | www.cen-neurologie.fr*. Elsevier. 6e édition du référentiel de neurologie. https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/maladie-de-parkinson

Collège des enseignants de neurologie. (2022e). *Mouvements anormaux | www.cen-neurologie.fr*. Elsevier. 6e édition du référentiel de neurologie. https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/mouvements-anormaux

Conner, J. M., Lauterborn, J. C., Yan, Q., Gall, C. M., & Varon, S. (1997). Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein and mRNA in the Normal Adult Rat CNS: Evidence for Anterograde Axonal Transport. *Journal of Neuroscience*, *17*(7), 2295-2313. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-07-02295.1997

Constable, R. T., Anderson, A. W., Zhong, J., & Gore, J. C. (1992). Factors influencing contrast in fast spin-echo MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, *10*(4), 497-511. https://doi.org/10.1016/0730-725X(92)90001-G

Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, *58*(3), 306-324. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017

Corriveau-Lecavalier, N., Adams, J. N., Fischer, L., Molloy, E. N., & Maass, A. (2024). Cerebral hyperactivation across the Alzheimer's disease pathological cascade. *Brain Communications*, *6*(6), fcae376. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae376

Costea, L., Mészáros, Á., Bauer, H., Bauer, H.-C., Traweger, A., Wilhelm, I., Farkas, A. E., & Krizbai, I. A. (2019). The Blood–Brain Barrier and Its Intercellular Junctions in Age-Related Brain Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(21). https://doi.org/10.3390/ijms20215472

Coubard, O. A., Ferrufino, L., Boura, M., Gripon, A., & Et., A. (2011). Attentional control in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. https://doi.org/10.1037/a0022058

Counts, S. E., & Mufson, E. J. (2010). Noradrenaline activation of neurotrophic pathways protects against neuronal amyloid toxicity. *Journal of Neurochemistry*, *113*(3), 649-660. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06622.x

Cox, R., Schapiro, A. C., Manoach, D. S., & Stickgold, R. (2017). Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles. *Frontiers in Human Neuroscience*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00433

Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., Attems, J., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Gearing, M., Grinberg, L. T., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jellinger, K., Jicha, G. A., Kovacs, G. G., … Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): A common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathologica*, *128*(6), 755-766. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0

Craske, M. G., Kircanski, K., Epstein, A., Wittchen, H.-U., Pine, D. S., Lewis-Fernández, R., & Hinton, D. (2010). Panic disorder : A review of DSM-IV panic disorder and proposals for DSM-V. Depression and Anxiety, 27(2), 93-112. https://doi.org/10.1002/da.20654

Crawford, J. R., & Henry, J. D. (2003). The Depression Anxiety Stress Scales (DASS): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. *The British Journal of Clinical Psychology*, *42*(Pt 2), 111-131. https://doi.org/10.1348/014466503321903544

Creekmore, B. C., Watanabe, R., & Lee, E. B. (2024a). Neurodegenerative Disease Tauopathies. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *19* (Volume 19, 2024), 345-370. https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051222-120750

Creekmore, B. C., Watanabe, R., & Lee, E. B. (2024b). Neurodegenerative Disease Tauopathies. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *19*(1), 345-370. https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051222-120750

Crivello, F., Tzourio-Mazoyer, N., Tzourio, C., & Mazoyer, B. (2014). Longitudinal Assessment of Global and Regional Rate of Grey Matter Atrophy in 1,172 Healthy Older Adults: Modulation by Sex and Age. *PLoS ONE*. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114478

Cronin-Golomb, A., Corkin, S., Rizzo, J. F., Cohen, J., & Et., A. (1991). Visual dysfunction in Alzheimer's disease: Relation to normal aging. *Annals of Neurology*. https://doi.org/10.1002/ana.410290110

Crowley, K. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology*, *113*(10), 1615-1622. https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00237-7

Cummings, J. (2023a). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies are Transformative Treatments that Redefine Alzheimer's Disease Therapeutics. *Drugs*, *83*(7), 569-576. https://doi.org/10.1007/s40265-023-01858-9

Cummings, J. (2023b). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies are Transformative Treatments that Redefine Alzheimer's Disease Therapeutics. *Drugs*, *83*(7), 569-576. https://doi.org/10.1007/s40265-023-01858-9

Cummings, J., Apostolova, L., Rabinovici, G. D., Atri, A., Aisen, P., Greenberg, S., Hendrix, S., Selkoe, D., Weiner, M., Petersen, R. C., & Salloway, S. (2023). Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *10*(3), 362-377. https://doi.org/10.14283/jpad.2023.30

Curd, B. C., Zubrick, C., Brown, C. J. C., Sorweid, M. K., Dehoney, S. B., Anzai, Y., Minoshima, S., Parks, A. L., & Frost, N. A. (2026). Real-world experience with lecanemab therapy for Alzheimer's disease in the Intermountain West. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *18*(1), e70251. https://doi.org/10.1002/dad2.70251

Curtis, A. L., Bethea, T., & Valentino, R. J. (2006). Sexually Dimorphic Responses of the Brain Norepinephrine System to Stress and Corticotropin-Releasing Factor. *Neuropsychopharmacology*, *31*(3), 544-554. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300875

Curtis, A. L., Pavcovich, L. A., Grigoriadis, D. E., & Valentino, R. J. (1995). Previous stress alters corticotropin-releasing factor neurotransmission in the locus coeruleus. *Neuroscience*, *65*(2), 541-550. https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00496-R

Dahl, M. J., Mather, M., Düzel, S., Bodammer, N. C., Lindenberger, U., Kühn, S., & Werkle-Bergner, M. (2019). Rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. *Nature Human Behaviour*, *3*(11), 1203-1214. https://doi.org/10.1038/s41562-019-0715-2

Dahl, M. J., Mather, M., Sander, M. C., & Werkle-Bergner, M. (2020). Noradrenergic Responsiveness Supports Selective Attention across the Adult Lifespan. *The Journal of Neuroscience*. https://doi.org/10.1523/jneurosci.0398-19.2020

Dahl, M. J., Mather, M., Werkle-Bergner, M., Kennedy, B. L., Guzman, S., Hurth, K., Miller, C. A., Qiao, Y., Shi, Y., Chui, H. C., & Ringman, J. M. (2022). Locus coeruleus integrity is related to tau burden and memory loss in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *112*, 39-54. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.11.006

Dahlström, A., & Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoarnines in cell badies of brainstem neurons. *Acta Physiol. Scand. (Suppl.)*, *64*, 232-278.

Dai, M., Guo, Z., Chen, J., Liu, H., Li, J., Zhu, M., Liu, J., Wei, F., Wang, L., & Liu, X. (2023). Altered functional connectivity of the locus coeruleus in Alzheimer's disease patients with depression symptoms. *Experimental Gerontology*, *179*, 112252. https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112252

Dai, Z., & He, Y. (2014). Disrupted structural and functional brain connectomes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*. https://doi.org/10.1007/s12264-013-1421-0

Daly, T., Kepp, K. P., & Imbimbo, B. P. (2024). Are lecanemab and donanemab disease-modifying therapies? *Alzheimer's & Dementia*, *20*(9), 6659-6661. https://doi.org/10.1002/alz.14114

Dannhauser, T. M., Walker, Z., Stevens, T., Lee, L., & Et., A. (2005). The functional anatomy of divided attention in amnestic mild cognitive impairment. *Brain*. https://doi.org/10.1093/brain/awh413

Das, S., & Ishaque, A. (2018). Argyrophilic grain disease: A clinicopathological review of an overlooked tauopathy. *Folia Neuropathologica*, *56*(4), 277-283. https://doi.org/10.5114/fn.2018.80859

Davis, H. P., Klebe, K. J., Guinther, P. M., Schroder, K. B., Cornwell, R. E., & James, L. E. (2013). Subjective Organization, Verbal Learning, and Forgetting Across the Life Span: From 5 to 89. *Experimental Aging Research*, *39*(1), 1-26. https://doi.org/10.1080/0361073X.2013.741956

Dayan, P., & Yu, A. J. (2006). Phasic norepinephrine: A neural interrupt signal for unexpected events. *Network: Computation in Neural Systems*, *17*(4), 335-350. https://doi.org/10.1080/09548980601004024

De Bellis, M. D., Casey, B. J., Dahl, R. E., Birmaher, B., & Et., A. (2000). A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00835-0

De Santi, S., De Leon, M. J., Rusinek, H., Convit, A., Tarshish, C. Y., Roche, A., Tsui, W. H., Kandil, E., Boppana, M., Daisley, K., Wang, G. J., Schyler, D., & Fowler, J. (2001). Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology of Aging*, *22*(4), 529-539. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00230-5

De Sarro, G. b., Ascioti, C., Froio, F., Libri, V., & Nisticò, G. (1987). Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at α1- and α2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, *90*(4), 675-685. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1987.tb11220.x

Debeir, T., Marien, M., Ferrario, J., Rizk, P., & Et., A. (2004). In vivo upregulation of endogenous NGF in the rat brain by the alpha2-adrenoreceptor antagonist dexefaroxan: Potential role in the protection of the basalocortical cholinergic system during neurodegeneration. *Experimental Neurology*. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.08.023

Deco, G., & Corbetta, M. (2010). The Dynamical Balance of the Brain at Rest. *The Neuroscientist*. https://doi.org/10.1177/1073858409354384

Deery, H. A., Di Paolo, R., Moran, C., Egan, G. F., & Et., A. (2022). Lower brain glucose metabolism in normal ageing is predominantly frontal and temporal: A systematic review and pooled effect size and activation likelihood estimates meta-analyses. *Human Brain Mapping*. https://doi.org/10.1002/hbm.26119

de Flores, R., Blanchard, T., Foyard, E., Naveau, M., Delcroix, N., Chauveau, L., Landeau, B., Vivien, D., Yushkevich, P. A., Chételat, G., & Group, M.-A. research. (2025). Fully automated segmentation of the locus coeruleus: Application to assess the effects of age, sex and education. *medRxiv [Preprint]*, 2025.01.08.25320149. https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149

Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Bohl, J. R. E., & Braak, H. (2002). Where Does Parkinson Disease Pathology Begin in the Brain? *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *61*(5), 413-426. https://doi.org/10.1093/jnen/61.5.413

del Cerro, I., Martínez-Zalacaín, I., Guinea-Izquierdo, A., Gascón-Bayarri, J., Viñas-Diez, V., Urretavizcaya, M., Naval-Baudin, P., Aguilera, C., Reñé-Ramírez, R., Ferrer, I., Menchón, J. M., Soria, V., & Soriano-Mas, C. (2020). Locus coeruleus connectivity alterations in late-life major depressive disorder during a visual oddball task. *NeuroImage: Clinical*, *28*, 102482. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102482

Dello Russo, C., Boullerne, A. I., Gavrilyuk, V., & Feinstein, D. L. (2004). Inhibition of microglial inflammatory responses by norepinephrine: Effects on nitric oxide and interleukin-1β production. *Journal of Neuroinflammation*, *1*(1), 9. https://doi.org/10.1186/1742-2094-1-9

Dennis, E. L., & Thompson, P. M. (2014). Functional Brain Connectivity Using fMRI in Aging and Alzheimer's Disease. *Neuropsychology Review*. https://doi.org/10.1007/s11065-014-9249-6

de Quidt, M. E., & Emson, P. C. (1986). Distribution of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the rat central nervous system—II. Immunohistochemical analysis. *Neuroscience*, *18*(3), 545-618. https://doi.org/10.1016/0306-4522(86)90057-6

Descarries, L., Watkins, K. C., & Lapierre, Y. (1977). Noradrenergic axon terminals in the cerebral cortex of rat. III. Topometric ultrastructural analysis. *Brain Research*. https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90759-4

Devi, G. (2023). The tauopathies. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 196, p. 251-265). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98817-9.00015-6

Devoto, P., Flore, G., Pani, L., & Gessa, G. L. (2001). Evidence for co-release of noradrenaline and dopamine from noradrenergic neurons in the cerebral cortex. *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000904

Devoto, P., Flore, G., Saba, P., Fà, M., & Gessa, G. L. (2005). Co-release of noradrenaline and dopamine in the cerebral cortex elicited by single train and repeated train stimulation of the locus coeruleus. *BMC Neuroscience*, *6*(1), 31. https://doi.org/10.1186/1471-2202-6-31

Dima, D., Modabbernia, A., Papachristou, E., Doucet, G. E., Agartz, I., Aghajani, M., Akudjedu, T. N., Albajes-Eizagirre, A., Alnæs, D., Alpert, K. I., Andersson, M., Andreasen, N. C., Andreassen, O. A., Asherson, P., Banaschewski, T., Bargallo, N., Baumeister, S., Baur-Streubel, R., Bertolino, A., … Frangou, S. (2021). Subcortical volumes across the lifespan: Data from 18,605 healthy individuals aged 3–90 years. *Human Brain Mapping*, *43*(1), 452-469. https://doi.org/10.1002/hbm.25320

Dixon, W. T., Engels, H., Castillo, M., & Sardashti, M. (1990). Incidental magnetization transfer contrast in standard multislice imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, *8*(4), 417-422. https://doi.org/10.1016/0730-725X(90)90050-C

Dmitrichenko, O., Baldizzi, G., Schmidt, T., Bussy, A., Colliot, O., Lutti, A., Kherif, F., & Draganski, B. (2025). *The quest for the best: Manual, atlas- and spatial prior-based delineation of locus coeruleus* (p. 2025.11.24.25340859). medRxiv. https://doi.org/10.1101/2025.11.24.25340859

Doppler, C. E. J., Kinnerup, M. B., Brune, C., Farrher, E., Betts, M., Fedorova, T. D., Schaldemose, J. L., Knudsen, K., Ismail, R., Seger, A. D., Hansen, A. K., Stær, K., Fink, G. R., Brooks, D. J., Nahimi, A., Borghammer, P., & Sommerauer, M. (2021). Regional locus coeruleus degeneration is uncoupled from noradrenergic terminal loss in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *144*(9), 2732-2744. https://doi.org/10.1093/brain/awab236

Doppler, C. E. J., Sembowski, N., Plottka, D., Hommelsen, M., Röttgen, S., Schwabedal, J. T. C., Schreiner, S. J., Fink, G. R., Borghammer, P., Bialonski, S., & Sommerauer, M. (2026). Impaired sleep microarchitecture is associated with locus coeruleus degeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *147*, 108339. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2026.108339

Dordevic, M., Müller-Fotti, A., Müller, P., Schmicker, M., Kaufmann, J., & Müller, N. G. (2017). Optimal Cut-Off Value for Locus Coeruleus-to-Pons Intensity Ratio as Clinical Biomarker for Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, *1*(1), 159-167. https://doi.org/10.3233/ADR-170021

Doré, V., Krishnadas, N., Bourgeat, P., Huang, K., Li, S., Burnham, S., Masters, C. L., Fripp, J., Villemagne, V. L., & Rowe, C. C. (2021). Relationship between amyloid and tau levels and its impact on tau spreading. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *48*(7), 2225-2232. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05191-9

D'Rozario, A. L., Chapman, J. L., Phillips, C. L., Palmer, J. R., Hoyos, C. M., Mowszowski, L., Duffy, S. L., Marshall, N. S., Benca, R., Mander, B., Grunstein, R. R., & Naismith, S. L. (2020). Objective measurement of sleep in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *52*, 101308. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101308

Drzezga, A., Becker, J. A., Van Dijk, K. R. A., Sreenivasan, A., Talukdar, T., Sullivan, C., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Putcha, D., Greve, D., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*, *134*(6), 1635-1646. https://doi.org/10.1093/brain/awr066

Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., Evans, A. C., Lina, J.-M., & Carrier, J. (2015). Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood. *Journal of Neuroscience*, *35*(20), 7795-7807. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015

Dubois, B., Villain, N., Schneider, L., Fox, N., Campbell, N., Galasko, D., Kivipelto, M., Jessen, F., Hanseeuw, B., Boada, M., Barkhof, F., Nordberg, A., Froelich, L., Waldemar, G., Frederiksen, K. S., Padovani, A., Planche, V., Rowe, C., Bejanin, A., … Frisoni, G. B. (2024). Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct—An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurology*, *81*(12), 1304. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3770

Dünnwald, M., Ernst, P., Düzel, E., Tönnies, K., Betts, M. J., & Oeltze-Jafra, S. (2021). Fully automated deep learning-based localization and segmentation of the locus coeruleus in aging and Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MRI. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, *16*(12), 2129-2135. https://doi.org/10.1007/s11548-021-02528-5

Dutt, S., Bachman, S. L., Dahl, M. J., Li, Y., Yew, B., Jang, J. Y., Ho, J. K., Nashiro, K., Min, J., Yoo, H. J., Gaubert, A., Nguyen, A., Blanken, A. E., Sible, I. J., Marshall, A. J., Kapoor, A., Alitin, J. P. M., Hoang, K., Rouanet, J., … Nation, D. A. (2025). Locus coeruleus MRI contrast, cerebral perfusion, and plasma Alzheimer's disease biomarkers in older adults. *Neurobiology of Aging*, *147*, 12-21. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2024.11.008

Dutt, S., Li, Y., Mather, M., & Nation, D. A. (2020). Brainstem Volumetric Integrity in Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *77*(4), 1579-1594. https://doi.org/10.3233/JAD-200187

Duyckaerts, C., Braak, H., Brion, J.-P., Buée, L., Del Tredici, K., Goedert, M., Halliday, G., Neumann, M., Spillantini, M. G., Tolnay, M., & Uchihara, T. (2015). PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, *129*(5), 749-756. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1390-7

Dyck, C. H. van, Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, *388*(1), 9-21. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948

Ehrenberg, A. J., Nguy, A. K., Theofilas, P., Dunlop, S., Suemoto, C. K., Di Lorenzo Alho, A. T., Leite, R. P., Diehl Rodriguez, R., Mejia, M. B., Rüb, U., Farfel, J. M., de Lucena Ferretti-Rebustini, R. E., Nascimento, C. F., Nitrini, R., Pasquallucci, C. A., Jacob-Filho, W., Miller, B., Seeley, W. W., Heinsen, H., & Grinberg, L. T. (2017). Quantifying the accretion of hyperphosphorylated tau in the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus: The pathological building blocks of early Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *43*(5), 393-408. https://doi.org/10.1111/nan.12387

Eisma, M. C., de Lang, T. A., Christodoulou, K., Schmitt, L. O., Boelen, P. A., & de Jong, P. J. (2025). Prolonged grief symptoms and lingering attachment predict approach behavior toward the deceased. *Journal of Traumatic Stress*, *38*(2), 284-295. https://doi.org/10.1002/jts.23124

Eisma, M. C., & Stroebe, M. S. (2021). Emotion Regulatory Strategies in Complicated Grief: A Systematic Review. *Behavior Therapy*, *52*(1), 234-249. https://doi.org/10.1016/j.beth.2020.04.004

Elman, J. A., Panizzon, M. S., Hagler, D. J., Eyler, L. T., Granholm, E. L., Fennema-Notestine, C., Lyons, M. J., McEvoy, L. K., Franz, C. E., Dale, A. M., & Kremen, W. S. (2017). Task-evoked pupil dilation and BOLD variance as indicators of locus coeruleus dysfunction. *Cortex*, *97*, 60-69. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.09.025

Elman, J. A., Puckett, O. K., Beck, A., Fennema-Notestine, C., Cross, L. K., Dale, A. M., Eglit, G. M. L., Eyler, L. T., Gillespie, N. A., Granholm, E. L., Gustavson, D. E., Hagler, D. J., Hatton, S. N., Hauger, R., Jak, A. J., Logue, M. W., McEvoy, L. K., McKenzie, R. E., Neale, M. C., … Kremen, W. S. (2021). MRI-assessed locus coeruleus integrity is heritable and associated with multiple cognitive domains, mild cognitive impairment, and daytime dysfunction. *Alzheimer's & Dementia*, *17*(6), 1017-1025. https://doi.org/10.1002/alz.12261

Elrod, R., Peskind, E. R., DiGiacomo, L., Brodkin, K. I., Veith, R. C., & Raskind, M. A. (1997). Effects of Alzheimer's disease severity on cerebrospinal fluid norepinephrine concentration. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(1), 25-30. https://doi.org/10.1176/ajp.154.1.25

Engels-Domínguez, N., Koops, E. A., Hsieh, S., Wiklund, E. E., Schultz, A. P., Riphagen, J. M., Prokopiou, P. C., Hanseeuw, B. J., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Jacobs, H. I. L. (2024). Lower in vivo locus coeruleus integrity is associated with lower cortical thickness in older individuals with elevated Alzheimer's pathology: A cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, *16*, 129. https://doi.org/10.1186/s13195-024-01500-0

Engels-Domínguez, N., Riphagen, J. M., Van Egroo, M., Koops, E. A., Smegal, L. F., Becker, J. A., Prokopiou, P. C., Bueichekú, E., Kwong, K. K., Rentz, D. M., Salat, D. H., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Jacobs, H. I. L. (2024). Lower Locus Coeruleus Integrity Signals Elevated Entorhinal Tau and Clinical Progression in Asymptomatic Older Individuals. *Annals of Neurology*, *96*(4), 650-661. https://doi.org/10.1002/ana.27022

Epelbaum, S., Paquet, C., Hugon, J., Dumurgier, J., Wallon, D., Hannequin, D., Jonveaux, T., Besozzi, A., Pouponneau, S., Hommet, C., Blanc, F., Berly, L., Julian, A., Paccalin, M., Pasquier, F., Bellet, J., Boutoleau-Bretonniere, C., Charriau, T., Rouaud, O., … Dubois, B. (2019). How many patients are eligible for disease-modifying treatment in Alzheimer's disease? A French national observational study over 5 years. *BMJ Open*, *9*(6), e029663. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029663

Ergis, A.-M., & Eusop-Roussel, E. (2008). Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*. https://doi.org/10.1016/s0035-3787(08)73298-3

Esler, M. D., Hasking, G. J., Willett, I. R., Leonard, P. W., & Et., A. (1985). Noradrenaline Release And Sympathetic Nervous System Activity. *Journal of Hypertension*. https://doi.org/10.1097/00004872-198504000-00003

Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*. https://doi.org/10.1016/0028-3932(93)90077-d

Etienne, V., Marin-Lamellet, C., & Laurent, B. (2008). Évolution du contrôle exécutif au cours du vieillissement normal. *Revue Neurologique*. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.03.021

Etkin, A., Prater, K. E., Schatzberg, A. F., Menon, V., & Greicius, M. D. (2009). Disrupted Amygdalar Subregion Functional Connectivity and Evidence of a Compensatory Network in Generalized Anxiety Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *66*(12), 1361-1372. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.104

European Medicines Agency. (2025a, mai 5). *Leqembi summary of product characteristics*. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi

European Medicines Agency. (2025b, octobre 28). *Kinsula summary of product characteristics*. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla

Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Chételat, G., & Et., A. (2006). La maladie d'Alzheimer et la mémoire humaine. *Revue Neurologique*. https://doi.org/10.1016/s0035-3787(06)75102-5

Fahle, M., & Daum, I. (1997). Visual learning and memory as functions of age. *Neuropsychologia*. https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00069-9

Falgàs, N., Peña-González, M., Val-Guardiola, A., Pérez-Millan, A., Guillén, N., Sarto, J., Esteller, D., Bosch, B., Fernández-Villullas, G., Tort-Merino, A., Mayà, G., Maria Augé, J., Iranzo, A., Balasa, M., Lladó, A., Morales-Ruiz, M., Bargalló, N., Muñoz-Moreno3, E., Grinberg, L. T., & Sánchez-Valle, R. (2024). Locus coeruleus integrity and neuropsychiatric symptoms in a cohort of early- and late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. https://doi.org/10.1002/alz.14131

Falgàs, N., Tort-Colet, N., Martín-Sobrino, I., Mayà, G., Peña-González, M., Rudilosso, S., Gaig, C., Bosch, B., Arqueros, A., Pérez-Millan, A., Tort-Merino, A., Fernández-Villullas, G., Piñol-Ripoll, G., Balasa, M., Lladó, A., Ruiz, M. M., Muñoz-Moreno, E., Grau-Rivera, O., Iranzo, A., … Sánchez-Valle, R. (2026). Relationship between locus coeruleus and slow-wave sleep in aging and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *22*(2), e71183. https://doi.org/10.1002/alz.71183

Fama, R., & Sullivan, E. V. (2015). Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.008

Färber, K., Pannasch, U., & Kettenmann, H. (2005). Dopamine and noradrenaline control distinct functions in rodent microglial cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*. https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.01.003

Fawcett, J. P., Bamji, S. X., Causing, C. G., Aloyz, R., Ase, A. R., Reader, T. A., McLean, J. H., & Miller, F. D. (1998). Functional Evidence that BDNF Is an Anterograde Neuronal Trophic Factor in the CNS. *Journal of Neuroscience*, *18*(8), 2808-2821. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-08-02808.1998

Fedorow, H., Halliday, G. M., Rickert, C. H., Gerlach, M., Riederer, P., & Double, K. L. (2006). Evidence for specific phases in the development of human neuromelanin. *Neurobiology of Aging*, *27*(3), 506-512. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.02.015

Feinstein, D. L., Galea, E., & Reis, D. J. (1993). Norepinephrine Suppresses Inducible Nitric Oxide Synthase Activity in Rat Astroglial Cultures. *Journal of Neurochemistry*, *60*(5), 1945-1948. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb13425.x

Ferguson, H. J., Brunsdon, V. E. A., & Bradford, E. E. F. (2021). The developmental trajectories of executive function from adolescence to old age. *Scientific Reports*. https://doi.org/10.1038/s41598-020-80866-1

Fernandes, P., Regala, J., Correia, F., & Gonçalves-Ferreira, A. J. (2012). The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *34*(10), 879-885. https://doi.org/10.1007/s00276-012-0979-y

Fernandez, L. M. J., & Lüthi, A. (2020). Sleep Spindles: Mechanisms and Functions. *Physiological Reviews*. https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2018

Ferreira, D., Nordberg, A., & Westman, E. (2020). Biological subtypes of Alzheimer disease. *Neurology*. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009058

Ferreira, L. K., Regina, A. C. B., Kovacevic, N., Martin, M. da G. M., & Et., A. (2015). Aging Effects on Whole-Brain Functional Connectivity in Adults Free of Cognitive and Psychiatric Disorders. *Cerebral Cortex*. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv190

Festa, E. K., Heindel, W. C., & Ott, B. R. (2010). Dual-task conditions modulate the efficiency of selective attention mechanisms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.003

Fink, K., Velebit, J., Vardjan, N., Zorec, R., & Kreft, M. (2021). Noradrenaline-induced l-lactate production requires d-glucose entry and transit through the glycogen shunt in single-cultured rat astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, *99*(4), 1084-1098. https://doi.org/10.1002/jnr.24783

Fiore, F., Borella, E., Mammarella, I. C., & De Beni, R. (2012). Age differences in verbal and visuo-spatial working memory updating: Evidence from analysis of serial position curves. *Memory*. https://doi.org/10.1080/09658211.2011.628320

Fitzgerald, P. J. (2010). Is Elevated Norepinephrine an Etiological Factor in Some Cases of Alzheimers Disease? *Current Alzheimer Research*. https://doi.org/10.2174/156720510792231775

Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., & Et., A. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.02.004

Fleisher, A. S., Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Lu, M., Arora, A. K., Truocchio, S. P., Aldea, P., Flitter, M., Locascio, T., Devine, M., Siderowf, A., Beach, T. G., Montine, T. J., Serrano, G. E., Curtis, C., Perrin, A., Salloway, S., Daniel, M., Wellman, C., … A16 Study Investigators. (2020). Positron Emission Tomography Imaging With [^{18} F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurology*, *77*(7), 829. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0528

Flores-Aguilar, L., Zaikos, T. D., Rivera, I., Wright, S. T., Lou, J., Gawronski, B., Gonzalez, L., Berry, J. V., Rouanet, J., Edwards, N. C., Hoang, D. K., Wood, K., Granholm, A.-C., Mufson, E. J., Monuki, E. S., Ikonomovic, M. D., Kofler, J., Doran, E. W., Lott, I. T., … for the Alzheimer's Biomarker Consortium-Down syndrome (ABC-DS). (2026). Frequency of mixed neuropathologies in individuals with Down syndrome with and without Alzheimer's dementia. *Acta Neuropathologica*, *151*(1), 55. https://doi.org/10.1007/s00401-026-03028-z

Fodor, M., Görcs, T. J., & Palkovits, M. (1992). Immunohistochemical study on the distribution of neuropeptides within the pontine tegmentum—Particularly the parabrachial nuclei and the locus coeruleus of the human brain. *Neuroscience*. https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90192-5

Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., Collins, D. L., & Brain Development Cooperative Group. (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*, *54*(1), 313-327. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.033

Fornito, A., Zalesky, A., & Breakspear, M. (2015). The connectomics of brain disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. https://doi.org/10.1038/nrn3901

Forno, L. S., Eng, L. F., & Selkoe, D. J. (1989). Pick bodies in the locus ceruleus. *Acta Neuropathologica*, *79*(1), 10-17. https://doi.org/10.1007/BF00308950

Forstenpointner, J., Maallo, A. M. S., Elman, I., Holmes, S., Freeman, R., Baron, R., & Borsook, D. (2022). The solitary nucleus connectivity to key autonomic regions in humans. *European Journal of Neuroscience*, *56*(2), 3938-3966. https://doi.org/10.1111/ejn.15691

Foyard, E., Blanchard, T., Landeau, B., Chauveau, L., Naveau, M., Poisnel, G., Bui, E., Chetelat, G., & de Flores, R. (2026). Altered locus coeruleus links to atrophy and hypometabolism in individuals with high Alzheimer's disease biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, *22*(3), e71212. https://doi.org/10.1002/alz.71212

Foyard, E., Champetier, P., Landeau, B., Hamel, A., Rehel, S., Chetelat, G., Rauchs, G., & De Florès, R. (2026). Liens entre l'intégrité du locus coeruleus et les fuseaux de sommeil des sujets âgés à risque de maladie d'Alzheimer: Une étude en neuroimagerie. *Médecine du Sommeil, Le Congrès du Sommeil®Strasbourg, 19-21 novembre 2025*, *23*(1), 21-22. https://doi.org/10.1016/j.msom.2025.12.005

Frangou, S., Modabbernia, A., Williams, S. C. R., Papachristou, E., & Et., A. (2021). Cortical thickness across the lifespan: Data from 17,075 healthy individuals aged 3–90 years. *Human Brain Mapping*. https://doi.org/10.1002/hbm.25364

Fraundorf, S. H., Hourihan, K. L., Peters, R. A., & Aaron S., B. (2019). Aging and recognition memory: A meta-analysis. *Psychological bulletin*, *145*(4), 339-371. https://doi.org/10.1037/bul0000185

Freed, P. J., Yanagihara, T. K., Hirsch, J., & Mann, J. J. (2009). Neural Mechanisms of Grief Regulation. *Biological psychiatry*, *66*(1), 33-40. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.019

Frigerio, I., Bouwman, M. M. A., Noordermeer, R. T. G. M. M., Podobnik, E., Popovic, M., Timmermans, E., Rozemuller, A. J. M., van de Berg, W. D. J., & Jonkman, L. E. (2024). Regional differences in synaptic degeneration are linked to alpha-synuclein burden and axonal damage in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathologica Communications*, *12*(1), 4. https://doi.org/10.1186/s40478-023-01711-w

Frohman, E. M., Frohman, T. C., Dustin, M. L., Vayuvegula, B., Choi, B., Gupta, A., Noort, S. van den, & Gupta, S. (1989). The induction of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression on human fetal astrocytes by interferon-λ, tumor necrosis factor α, lymphotoxin, and interleukin-1: Relevance to intracerebral antigen presentation. *Journal of Neuroimmunology*, *23*(2), 117-124. https://doi.org/10.1016/0165-5728(89)90030-1

Frohman, E. M., Vayuvegula, B., Gupta, S., & van den Noort, S. (1988). Norepinephrine inhibits gamma-interferon-induced major histocompatibility class II (Ia) antigen expression on cultured astrocytes via beta-2-adrenergic signal transduction mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *85*(4), 1292-1296. https://doi.org/10.1073/pnas.85.4.1292

Frohman, E. M., Vayuvegula, B., van den Noort, S., & Gupta, S. (1988). Norepinephrine inhibits gamma-interferon-induced MHC class II (Ia) antigen expression on cultured brain astrocytes. *Journal of Neuroimmunology*. https://doi.org/10.1016/0165-5728(88)90017-3

Fructuoso, M., Vermeiren, Y., Boluda, S., Stimmer, L., Crans, R. A. J., Xicota, L., Eisel, U., Casan, N. O., Bun, P., Duyckaerts, C., Delabar, J.-M., Strydom, A., Van Dam, D., Dierssen, M., De Deyn, P., & Potier, M.-C. (2025). Disease-specific neuropathological alterations of the locus coeruleus in Alzheimer's disease, Down syndrome, and Parkinson's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *21*(6), e70262. https://doi.org/10.1002/alz.70262

Fu, T., Guo, R., Wang, H., Yu, S., & Wu, Y. (2025). The prevalence and risk factors of sleep disturbances in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing*, *29*(1), 110. https://doi.org/10.1007/s11325-025-03267-6

Galgani, A., Lombardo, F., Frijia, F., Scotto, M., Tognoni, G., Pavese, N., & Giorgi, F. (2025). Locus Coeruleus sexual dimorphism and its impact on cognitive impairment and cortical atrophy in Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 1-25. https://doi.org/10.1159/000544882

Galgani, A., Lombardo, F., Martini, N., Vergallo, A., Bastiani, L., Hampel, H., Hlavata, H., Baldacci, F., Tognoni, G., De Marchi, D., Ghicopulos, I., De Cori, S., Biagioni, F., Busceti, C. L., Ceravolo, R., Bonuccelli, U., Chiappino, D., Siciliano, G., Fornai, F., … Giorgi, F. S. (2023). Magnetic resonance imaging Locus Coeruleus abnormality in amnestic Mild Cognitive Impairment is associated with future progression to dementia. *European Journal of Neurology*, *30*(1), 32-46. https://doi.org/10.1111/ene.15556

Gallagher, C., & Burke, T. (2007). Age, gender and IQ effects on the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *British Journal of Clinical Psychology*. https://doi.org/10.1348/014466506x106047

Gannon, M., & Wang, Q. (2019). Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: Low norepinephrine input is not always to blame. *Brain Research*, *1702*, 12-16. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.001

Gao, C., & Scullin, M. K. (2022). Longitudinal trajectories of spectral power during sleep in middle-aged and older adults. *Aging Brain*, *3*, 100058. https://doi.org/10.1016/j.nbas.2022.100058

García-Lorenzo, D., Longo-Dos Santos, C., Ewenczyk, C., Leu-Semenescu, S., Gallea, C., Quattrocchi, G., Pita Lobo, P., Poupon, C., Benali, H., Arnulf, I., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2013). The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*, *136*(7), 2120-2129. https://doi.org/10.1093/brain/awt152

Garg, R. K., Suresh, V., Suvirya, S., Rizvi, I., Kumar, N., & Pandey, S. (2024). Clinical features, pathogenesis, pathology, neuroimaging, clinical course and outcome of measles inclusion-body encephalitis: A systematic review of published case reports and case series. *Neurological Sciences*, *45*(7), 3069-3091. https://doi.org/10.1007/s10072-024-07480-1

Garrido Zinn, C., Clairis, N., Silva Cavalcante, L. E., Furini, C. R. G., de Carvalho Myskiw, J., & Izquierdo, I. (2016). Major neurotransmitter systems in dorsal hippocampus and basolateral amygdala control social recognition memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(33), E4914-E4919. https://doi.org/10.1073/pnas.1609883113

Gaspar, P., Berger, B., Febvret, A., Vigny, A., & Henry, J. P. (1989). Catecholamine innervation of the human cerebral cortex as revealed by comparative immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase. *Journal of Comparative Neurology*, *279*(2), 249-271. https://doi.org/10.1002/cne.902790208

Geerligs, L., Renken, R. J., Saliasi, E., Maurits, N. M., & Et., A. (2014). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*. https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012

Geisler, P., Wehrle, R., Yassouridis, A., Ultsch, A., Wetter, T. C., & Schulz, H. (2025). Sleep and Aging. A Polysomnographic Follow-Up Study, Some 40 Years Later. *Journal of Sleep Research*, *34*(6), e70039. https://doi.org/10.1111/jsr.70039

German, D. C., Manaye, K. F., White, C. L., Woodward, D. J., & Et., A. (1992). Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Annals of Neurology*. https://doi.org/10.1002/ana.410320510

German, D., Walker, B., Manaye, K., Smith, W., Woodward, D., & North, A. (1988). The human locus coeruleus: Computer reconstruction of cellular distribution. *The Journal of Neuroscience*, *8*(5), 1776-1788. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-05-01776.1988

Gibson, E. C., Barker, M. S., Martin, A. K., & Robinson, G. A. (2018). Initiation, Inhibition and Strategy Generation Across the Healthy Adult Lifespan. *Archives of Clinical Neuropsychology*. https://doi.org/10.1093/arclin/acy057

Giguère, N., Burke Nanni, S., & Trudeau, L.-E. (2018). On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00455

Gilvesy, A., Husen, E., Magloczky, Z., Mihaly, O., Hortobágyi, T., Kanatani, S., Heinsen, H., Renier, N., Hökfelt, T., Mulder, J., Uhlen, M., Kovacs, G. G., & Adori, C. (2022). Spatiotemporal characterization of cellular tau pathology in the human locus coeruleus–pericoerulear complex by three-dimensional imaging. *Acta Neuropathologica*, *144*(4), 651-676. https://doi.org/10.1007/s00401-022-02477-6

Giorgi, F. S., Galgani, A., Puglisi-Allegra, S., Limanaqi, F., Busceti, C. L., & Fornai, F. (2020). Locus Coeruleus and neurovascular unit: From its role in physiology to its potential role in Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Neuroscience Research*, *98*(12), 2406-2434. https://doi.org/10.1002/jnr.24718

Giorgio, J., Adams, J. N., Maass, A., Jagust, W. J., & Breakspear, M. (2024). Amyloid induced hyperexcitability in default mode network drives medial temporal hyperactivity and early tau accumulation. *Neuron*, *112*(4), 676-686.e4. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.11.014

Gliebus, G., & Lippa, C. F. (2007). The Influence of β-Blockers on Delayed Memory Function in People With Cognitive Impairment. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, *22*(1), 57-61. https://doi.org/10.1177/1533317506295889

Glover, G. H. (2011). Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery clinics of North America*, *22*(2), 133-139. https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001

Goldstein, D. S. (2021). The Catecholaldehyde Hypothesis for the Pathogenesis of Catecholaminergic Neurodegeneration: What We Know and What We Do Not Know. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(11). https://doi.org/10.3390/ijms22115999

Gong, L., Shi, M., Wang, J., Xu, R., Yu, S., Liu, D., Ding, X., Zhang, B., Zhang, X., & Xi, C. (2021). The Abnormal Functional Connectivity in the Locus Coeruleus-Norepinephrine System Associated With Anxiety Symptom in Chronic Insomnia Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, *15*. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.678465

Gonzales, M. M., Garbarino, V. R., Pollet, E., Palavicini, J. P., Kellogg, D. L., Kraig, E., & Orr, M. E. (2022). Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *132*(10), e158453. https://doi.org/10.1172/JCI158453

Goodwin, G. M., Conway, S. C., Peyro-Saint-Paul, H., Glabus, M. F., O'Carroll, R. E., & Ebmeier, K. P. (1997). Executive function and uptake of 99mTcexametazime shown by single photon emission tomography after oral idazoxan in probable Alzheimer-type dementia. *Psychopharmacology*, *131*(4), 371-378. https://doi.org/10.1007/s002130050305

Gorgoni, M., Lauri, G., Truglia, I., Cordone, S., Sarasso, S., Scarpelli, S., Mangiaruga, A., D'Atri, A., Tempesta, D., Ferrara, M., Marra, C., Rossini, P. M., & Gennaro, L. D. (2016). Parietal Fast Sleep Spindle Density Decrease in Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neural Plasticity*, *2016*(1), 8376108. https://doi.org/10.1155/2016/8376108

Gorman, J. M. (2003). Does the Brain Noradrenaline Network Mediate the Effects of the CO2 Challenge? *Journal of Psychopharmacology*. https://doi.org/10.1177/02698811030173005

Gottfries, C.-G., Adolfsson, R., Aquilonius, S.-M., Carlsson, A., Eckernas, S.-A., Nordberg, A., Oreland, L., Svennerholm, L., Wiberg, Å., & Winblad, B. (1983). Biochemical changes in Dementia disorders of Alzheimer type (AD/SDAT). *Neurobiology of Aging*, *4*(4), 261-271. https://doi.org/10.1016/0197-4580(83)90002-7

Grady, C. L., Springer, M. V., Hongwanishkul, D., McIntosh, A. R., & Et., A. (2006). Age-related Changes in Brain Activity across the Adult Lifespan. *Journal of Cognitive Neuroscience*. https://doi.org/10.1162/089892906775783705

Graus, F., Sabater, L., Gaig, C., Gelpi, E., Iranzo, A., Dalmau, J. O., & Santamaria, J. (2025). Anti-IgLON5 Disease 10 Years Later: What We Know and What We Do Not Know. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, *12*(1), e200353. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200353

Grieve, S. M., Clark, C. R., Williams, L. M., Peduto, A. J., & Et., A. (2005). Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Human Brain Mapping*. https://doi.org/10.1002/hbm.20115

Grignon, Y., Duyckaerts, C., Bennecib, M., & Hauw, J. J. (1998). Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *95*(4), 395-406. https://doi.org/10.1007/s004010050816

Grimm, M. O. W., Rothhaar, T. L., & Hartmann, T. (2012). The role of APP proteolytic processing in lipid metabolism. *Experimental Brain Research*, *217*(3), 365-375. https://doi.org/10.1007/s00221-011-2975-6

Grober, E., & Sliwinski, M. J. (1991). Dual-task performance in demented and nondemented elderly. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. https://doi.org/10.1080/01688639108401081

Grueschow, M., Stenz, N., Thörn, H., Ehlert, U., Breckwoldt, J., Brodmann Maeder, M., Exadaktylos, A. K., Bingisser, R., Ruff, C. C., & Kleim, B. (2021). Real-world stress resilience is associated with the responsivity of the locus coeruleus. *Nature Communications*, *12*(1), 2275. https://doi.org/10.1038/s41467-021-22509-1

Guillet, J.-G., Lai, M.-Z., Briner, T. J., Buus, S., Sette, A., Grey, H. M., Smith, J. A., & Gefter, M. L. (1987). Immunological Self, Nonself Discrimination. *Science*, *235*(4791), 865-870. https://doi.org/10.1126/science.2433769

Guinea-Izquierdo, A., Giménez, M., Martínez-Zalacaín, I., Cerro, I. del, Canal-Noguer, P., Blasco, G., Gascón, J., Reñé, R., Rico, I., Camins, A., Aguilera, C., Urretavizcaya, M., Ferrer, I., Menchón, J. M., Soria, V., & Soriano-Mas, C. (2021). Lower Locus Coeruleus MRI intensity in patients with late-life major depression. *PeerJ*, *9*, e10828. https://doi.org/10.7717/peerj.10828

Guizzaro, L., Bałkowiec-Iskra, E., Haberkamp, M., Mol, P. G. M., Moreau, A., Mueller-Berghaus, J., Philadelphy, D., Balabanov, P., Garcia, J., Thirstrup, S., & Sepodes, B. (2026). Balancing benefit and risk in early Alzheimer's disease: The European Medicines Agency (EMA) assessment of lecanemab and donanemab. *The Lancet Regional Health - Europe*, *63*, 101644. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2026.101644

Guo, X., Wang, Z., Li, K., Li, Z., & Et., A. (2010). Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.10.086

Gupta, S., & Bonanno, G. A. (2011). Complicated grief and deficits in emotional expressive flexibility. *Journal of Abnormal Psychology*. https://doi.org/10.1037/a0023541

Gutiérrez, I. L., Dello Russo, C., Novellino, F., Caso, J. R., García-Bueno, B., Leza, J. C., & Madrigal, J. L. M. (2022). Noradrenaline in Alzheimer's Disease: A New Potential Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(11), 6143. https://doi.org/10.3390/ijms23116143

Guyenet, P. G., & Abbott, S. B. G. (2013). Chemoreception and asphyxia-induced arousal. *Respiratory Physiology & Neurobiology, Sleep and Breathing*, *188*(3), 333-343. https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.04.011

Gyoneva, S., & Traynelis, S. F. (2013). Norepinephrine Modulates the Motility of Resting and Activated Microglia via Different Adrenergic Receptors. *Journal of Biological Chemistry*. https://doi.org/10.1074/jbc.m113.458901

Hafkemeijer, A., van der Grond, J., & Rombouts, S. A. R. B. (2012). Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.07.008

Hagena, H., & Manahan-Vaughan, D. (2025). Oppositional and competitive instigation of hippocampal synaptic plasticity by the VTA and locus coeruleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *122*(1), e2402356122. https://doi.org/10.1073/pnas.2402356122

Haimov, I., Hanuka, E., & Horowitz, Y. (2008). Chronic Insomnia and Cognitive Functioning Among Older Adults. *Behavioral Sleep Medicine*, *6*(1), 32-54. https://doi.org/10.1080/15402000701796080

Halliday, G. M., & McCann, H. (2010). The progression of pathology in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05118.x

Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., & Et., A. (2021). The Amyloid-β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0

Hansen, N. (2017). The Longevity of Hippocampus-Dependent Memory Is Orchestrated by the Locus Coeruleus-Noradrenergic System. *Neural Plasticity*, *2017*(1), 2727602. https://doi.org/10.1155/2017/2727602

Harrington, K. D., Aschenbrenner, A. J., Maruff, P., Masters, C. L., Fagan, A. M., Benzinger, T. L. S., Gordon, B. A., Cruchaga, C., Morris, J. C., & Hassenstab, J. (2021). Undetected Neurodegenerative Disease Biases Estimates of Cognitive Change in Older Adults. *Psychological Science*, *32*(6), 849-860. https://doi.org/10.1177/0956797620985518

Harris, J. M., & Jones, M. (2014). Pathology in Primary Progressive Aphasia Syndromes. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *14*(8), 466. https://doi.org/10.1007/s11910-014-0466-4

Hartman, B. K., Zide, D., & Udenfriend, S. (1972). The Use of Dopamine β-Hydroxylase as a Marker for the Central Noradrenergic Nervous System in Rat Brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *69*(9), 2722-2726. https://doi.org/10.1073/pnas.69.9.2722

Hary, A. T., Chadha, S., Mercaldo, N., Smith, E.-M. C., van der Kouwe, A. J. W., Fischl, B., Mount, C., Kozanno, L., Frosch, M. P., & Augustinack, J. C. (2025). Locus coeruleus tau validates and informs high-resolution MRI in aging and at earliest Alzheimer's pathology stages. *Acta Neuropathologica Communications*, *13*(1), 44. https://doi.org/10.1186/s40478-025-01957-6

Hauglund, N. L., Andersen, M., Tokarska, K., Radovanovic, T., Kjaerby, C., Sørensen, F. L., Bojarowska, Z., Untiet, V., Ballestero, S. B., Kolmos, M. G., Weikop, P., Hirase, H., & Nedergaard, M. (2025). Norepinephrine-mediated slow vasomotion drives glymphatic clearance during sleep. *Cell*, *0*(0). https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.11.027

Haute Autorité de Santé. (2022, juillet). *VIZAMYL (flutémétamol,18F)—Produit diagnostique de la maladie d'Alzheimer*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352209/fr/vizamyl-flutemetamol-18f-produit-diagnostique-de-la-maladie-d-alzheimer

Haute Autorité de Santé. (2025, octobre 22). *LEQEMBI (lécanémab)—Maladie d'Alzheimer*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3702487/fr/leqembi-lecanemab-maladie-d-alzheimer

Haute Autorité de Santé. (2026, mai 6). *KISUNLA (donanémab)—Maladie d'Alzheimer*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3995811/fr/kisunla-donanemab-maladie-d-alzheimer

He, N., Chen, Y., LeWitt, P. A., Yan, F., & Et., A. (2022). Application of Neuromelanin <scp>MR</scp> Imaging in Parkinson Disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. https://doi.org/10.1002/jmri.28414

He, Y., Li, H., Huang, J., Huang, S., & Et., A. (2021). Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. https://doi.org/10.1177/02698811211030181

Hector, A., & Brouillette, J. (2021). Hyperactivity Induced by Soluble Amyloid-β Oligomers in the Early Stages of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.600084

Hegerl, U., & Hensch, T. (2014). The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Applied Neuroscience: Models, methods, theories, reviews. A Society of Applied Neuroscience (SAN) special issue.*, *44*, 45-57. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.008

Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Et., A. (2018). Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020

Hellendall, R. P., & Ting, J. P.-Y. (1997). Differential regulation of cytokine-induced major histocompatibility complex class II expression and nitric oxide release in rat microglia and astrocytes by effectors of tyrosine kinase, protein kinase C, and cAMP. *Journal of Neuroimmunology*. https://doi.org/10.1016/s0165-5728(96)00202-0

Heneka, M. T., Galea, E., Gavriluyk, V., Dumitrescu-Ozimek, L., Daeschner, J., O'Banion, M. K., Weinberg, G., Klockgether, T., & Feinstein, D. L. (2002). Noradrenergic Depletion Potentiates -Amyloid-Induced Cortical Inflammation: Implications for Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, *22*(7), 2434-2442.

Heneka, M. T., Nadrigny, F., Regen, T., Martinez-Hernandez, A., Dumitrescu-Ozimek, L., Terwel, D., Jardanhazi-Kurutz, D., Walter, J., Kirchhoff, F., Hanisch, U.-K., & Kummer, M. P. (2010). Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(13), 6058-6063. https://doi.org/10.1073/pnas.0909586107

Henkelman, R. M., Stanisz, G. J., & Graham, S. J. (2001). Magnetization transfer in MRI: A review. *NMR in Biomedicine*, *14*(2), 57-64. https://doi.org/10.1002/nbm.683

Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001

Herrup, K. (2015). The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nature Neuroscience*. https://doi.org/10.1038/nn.4017

Holets, V. R., Hökfelt, T., Rökaeus, Å., Terenius, L., & Goldstein, M. (1988). Locus coeruleus neurons in the rat containing neuropeptide Y, tyrosine hydroxylase or galanin and their efferent projections to the spinal cord, cerebral cortex and hypothalamus. *Neuroscience*, *24*(3), 893-906. https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90076-0

Holmes, S. E., Honhar, P., Tinaz, S., Naganawa, M., Hilmer, A. T., Gallezot, J.-D., Dias, M., Yang, Y., Toyonaga, T., Esterlis, I., Mecca, A., Van Dyck, C., Henry, S., Ropchan, J., Nabulsi, N., Louis, E. D., Comley, R., Finnema, S. J., Carson, R. E., & Matuskey, D. (2024). Synaptic loss and its association with symptom severity in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, *10*(1), 42. https://doi.org/10.1038/s41531-024-00655-9

Hoogendijk, W. J. G., Feenstra, M. G. P., Botterblom, M. H. A., Gilhuis, J., & Et., A. (1999). Increased activity of surviving locus ceruleus neurons in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. https://doi.org/10.1002/1531-8249(199901)45:1%3C82::AID-ART14%3E3.0.CO;2-T

Horie, K., Salvadó, G., Koppisetti, R. K., Janelidze, S., Barthélemy, N. R., He, Y., Sato, C., Gordon, B. A., Jiang, H., Benzinger, T. L. S., Stomrud, E., Holtzman, D. M., Mattsson-Carlgren, N., Morris, J. C., Palmqvist, S., Ossenkoppele, R., Schindler, S. E., Hansson, O., & Bateman, R. J. (2025). Plasma MTBR-tau243 biomarker identifies tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, *31*(6), 2044-2053. https://doi.org/10.1038/s41591-025-03617-7

Hou, R., Beardmore, R., Holmes, C., Osmond, C., & Darekar, A. (2021). A case-control study of the locus coeruleus degeneration in Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology*, *43*, 153-159. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.12.013

Hrybouski, S., Das, S. R., Xie, L., Brown, C. A., Flamporis, M., Lane, J., Nasrallah, I. M., Detre, J. A., Yushkevich, P. A., & Wolk, D. A. (2025). BOLD amplitude correlates of preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *150*, 157-171. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2025.03.007

Hu, J., Sha, W., Yuan, S., Wu, J., & Huang, Y. (2023). Aggregation, Transmission, and Toxicity of the Microtubule-Associated Protein Tau: A Complex Comprehension. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(19). https://doi.org/10.3390/ijms241915023

Huang, L., Jabakhanji, R., Vigotsky, A. D., Branco, P., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2026). Revisiting Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF) in Resting-State fMRI: Clarifications and Improvements. *Human Brain Mapping*, *47*(5), e70506. https://doi.org/10.1002/hbm.70506

Huang, Y.-Y., Gan, Y.-H., Yang, L., Cheng, W., & Yu, J.-T. (2024). Depression in Alzheimer's Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Treatment. *Biological Psychiatry, Aging, Neurodegeneration, and Psychiatric Disorders*, *95*(11), 992-1005. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.008

Humphreys, L. G. (1967). Critique of Cattell's. *Journal of Educational Psychology*. https://doi.org/10.1037/h0024654

Hwang, G., Blair, N. P., Ward, B. D., McAuliffe, T. L., Claesges, S. A., Webber, A. R., Hainsworth, K. R., Wang, Y., Reynolds, C. F., Stein, E. A., & Goveas, J. S. (2025). Amygdala-centered emotional processing in Prolonged Grief Disorder: Relationship with clinical symptomatology. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, *10*(12), 1284-1293. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.12.008

Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X., Alonso, A. del C., & Et., A. (2009). Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathologica*. https://doi.org/10.1007/s00401-009-0486-3

Ishii, T., & Nakamura, Y. (1981). Distribution and ultrastructure of Alzheimer's neurofibrillary tangles in postencephalitic parkinsonism of Economo type. *Acta Neuropathologica*. https://doi.org/10.1007/bf00691532

Ito, S., & Wakamatsu, K. (2011). Diversity of human hair pigmentation as studied by chemical analysis of eumelanin and pheomelanin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *25*(12), 1369-1380. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04278.x

Ivanidze, J., Gardella, J., Olson, A., Sun, S. M., Thomas, C., Wong, O. L., Intorcia, B., Moirano, J., Tanavde, V., Gershon, B., Pahlajani, S., Roytman, M., Nordvig, A., Lin, M., Hamed, M., Alport, A., Salgado, M., Keil, S., O'Dwyer, E., … Blum, S. (2026). PET-guided Assessment of Amyloid Clearance and Outcomes in a Real-World Cohort of Patients with Alzheimer Disease undergoing Anti-Amyloid Therapy. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, ajnr.A9387. https://doi.org/10.3174/ajnr.A9387

Jack Jr., C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, *n/a*(n/a). https://doi.org/10.1002/alz.13859

Jack Jr, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, *9*(1), 119-128. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6

Jacobs, H. I. L., Becker, J. A., Kwong, K., Engels-Domínguez, N., Prokopiou, P. C., Papp, K. V., Properzi, M., Hampton, O. L., d'Oleire Uquillas, F., Sanchez, J. S., Rentz, D. M., El Fakhri, G., Normandin, M. D., Price, J. C., Bennett, D. A., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2021). In vivo and neuropathology data support locus coeruleus integrity as indicator of Alzheimer's disease pathology and cognitive decline. *Science Translational Medicine*, *13*(612), eabj2511. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj2511

Jacobs, H. I. L., Becker, J. A., Kwong, K., Munera, D., Ramirez-Gomez, L., Engels-Domínguez, N., Sanchez, J. S., Vila-Castelar, C., Baena, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Lopera, F., & Quiroz, Y. T. (2023). Waning locus coeruleus integrity precedes cortical tau accrual in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *19*(1), 169-180. https://doi.org/10.1002/alz.12656

Jacobs, H. I. L., Müller-Ehrenberg, L., Priovoulos, N., & Roebroeck, A. (2018). Curvilinear locus coeruleus functional connectivity trajectories over the adult lifespan: A 7T MRI study. *Neurobiology of Aging*, *69*, 167-176. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.021

Jacobs, H. I. L., Riphagen, J. M., Ramakers, I. H. G. B., & Verhey, F. R. J. (2021). Alzheimer's disease pathology: Pathways between central norepinephrine activity, memory, and neuropsychiatric symptoms. *Molecular Psychiatry*, *26*(3), 897-906. https://doi.org/10.1038/s41380-019-0437-x

Jahani, I., Jahani, A., Delrobaei, M., Khadem, A., & MacIntosh, B. J. (2025). Classifying cognitive impairment based on FDG-PET and combined T1-MRI and rs-fMRI: An ADNI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *103*(2), 452-464. https://doi.org/10.1177/13872877241302493

Janitzky, K. (2020). Impaired Phasic Discharge of Locus Coeruleus Neurons Based on Persistent High Tonic Discharge—A New Hypothesis With Potential Implications for Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neurology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00371

Jellinger, K. A., Alafuzoff, I., Attems, J., Beach, T. G., Cairns, N. J., Crary, J. F., Dickson, D. W., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jicha, G. A., Knopman, D. S., Kovacs, G. G., Mackenzie, I. R., Masliah, E., Montine, T. J., Nelson, P. T., Schmitt, F., Schneider, J. A., … Wisniewski, T. (2015). PART, a distinct tauopathy, different from classical sporadic Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, *129*(5), 757-762. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1407-2

Jeong, J.-H., Kim, D. K., Chung, S., Han, J. W., Han, J., & Mook-Jung, I. (2025). Long-term exposure to excessive norepinephrine in the brain induces tau aggregation, neuronal death, and cognitive deficits in early tau transgenic mice. *Aging Cell*, *24*(3), e14420. https://doi.org/10.1111/acel.14420

Jiang, X., Challiss, J., & Glynn, P. (2020). B1-adrenoceptor-stimulated lactate production in cultured astrocytes is predominantly glycogen-independent. *Biochemical Pharmacology*. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114035

Jiang, Y., Zhou, X., Ip, F. C., Chan, P., Chen, Y., Lai, N. C. H., Cheung, K., Lo, R. M. N., Tong, E. P. S., Wong, B. W. Y., Chan, A. L. T., Mok, V. C. T., Kwok, T. C. Y., Mok, K. Y., Hardy, J., Zetterberg, H., Fu, A. K. Y., & Ip, N. Y. (2022). Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer's disease screening and staging. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *18*(1), 88-102. https://doi.org/10.1002/alz.12369

Jin, X., Li, S., Bondy, B., Zhong, W., Oginsky, M. F., Wu, Y., Johnson, C. M., Zhang, S., Cui, N., & Jiang, C. (2016). Identification of a Group of GABAergic Neurons in the Dorsomedial Area of the Locus Coeruleus. *PLOS ONE*, *11*(1), e0146470. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146470

Johanson, C. E., Duncan, J. A., Klinge, P. M., Brinker, T., Stopa, E. G., & Silverberg, G. D. (2008). Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Research*, *5*(1), 10. https://doi.org/10.1186/1743-8454-5-10

Jones, D. T., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Graff-Radford, J., & Et., A. (2015). Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*. https://doi.org/10.1093/brain/awv338

Joubert, S., Gardy, L., Didic, M., Rouleau, I., & Et., A. (2020). A Meta-Analysis of Semantic Memory in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology Review*. https://doi.org/10.1007/s11065-020-09453-5

Ju, Y.-E. S., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—A bidirectional relationship. *Nature reviews. Neurology*, *10*(2), 115-119. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.269

Ju, Y.-E. S., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., & Et., A. (2013). Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334

Kaalund, S. S., Passamonti, L., Allinson, K. S. J., Murley, A. G., Robbins, T. W., Spillantini, M. G., & Rowe, J. B. (2020). Locus coeruleus pathology in progressive supranuclear palsy, and its relation to disease severity. *Acta Neuropathologica Communications*, *8*(1), 11. https://doi.org/10.1186/s40478-020-0886-0

Kalaria, R. N., & Andorn, A. C. (1990). Adrenergic Receptors in Aging and Alzheimer's Disease: Decreased oL2-Receptors Demonstrated by [3H]p-Aminoclonidine Binding in Prefrontal Cortex I. *Neurobiologyof Agin*, *12*, 131-136.

Kalinin, S., Feinstein, D. L., Xu, H.-L., Huesa, G., Pelligrino, D. A., & Galea, E. (2006). Degeneration of noradrenergic fibres from the locus coeruleus causes tight-junction disorganisation in the rat brain. *European Journal of Neuroscience*, *24*(12), 3393-3400. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05223.x

Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J.-M., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, *30*(1), 112-124. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019

Kam, K., Gaggi, N. L., Parekh, A., Valencia, D. I., Quintana Licona, D. A., Hishinuma, S. S., Martillo, K. R., Chu, S. S., Varga, A. W., VII, Hwang, J., Williams, M. K., Mullins, A. E., Tolbert, T. M., Balchandani, P., Iosifescu, D. V., Blessing, E. M., Bubu, O. M., Ayappa, I., Rapoport, D. M., … Varga, A. W. (2026). High obstructive sleep apnea hypoxic burden associates with reduced locus coeruleus structural integrity on 7T MRI in older adults. *Sleep*, *49*(3), zsaf398. https://doi.org/10.1093/sleep/zsaf398

Kam, K., Gaggi, N. L., Parekh, A., Valencia, D. I., Quintana Licona, D. A., Hishinuma, S. S., Martillo, K. R., Chu, S. S., Varga VII, A. W., Hwang, J., Williams, M. K., Mullins, A. E., Tolbert, T. M., Balchandani, P., Iosifescu, D. V., Blessing, E. M., Bubu, O. M., Ayappa, I., Rapoport, D. M., … Varga, A. W. (2025). High OSA hypoxic burden associates with reduced locus coeruleus structural integrity on 7T MRI in older adults. *Sleep*, zsaf398. https://doi.org/10.1093/sleep/zsaf398

Kaneko, Y. S., Mori, K., Nakashima, A., Sawada, M., Nagatsu, I., & Ota, A. (2005). Peripheral injection of lipopolysaccharide enhances expression of inflammatory cytokines in murine locus coeruleus: Possible role of increased norepinephrine turnover. *Journal of Neurochemistry*, *94*(2), 393-404. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03209.x

Kang, S. S., Liu, X., Ahn, E. H., Xiang, J., Manfredsson, F. P., Yang, X., Luo, H. R., Liles, L. C., Weinshenker, D., & Ye, K. (2020). Norepinephrine metabolite DOPEGAL activates AEP and pathological Tau aggregation in locus coeruleus. *The Journal of Clinical Investigation*, *130*(1), 422-437. https://doi.org/10.1172/JCI130513

Karlsson, O., & Lindquist, N. G. (2016). Melanin and neuromelanin binding of drugs and chemicals: Toxicological implications. *Archives of Toxicology*, *90*(8), 1883-1891. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1757-0

Kawaguchi, H., Shimada, H., Kodaka, F., Suzuki, M., Shinotoh, H., Hirano, S., Kershaw, J., Inoue, Y., Nakamura, M., Sasai, T., Kobayashi, M., Suhara, T., & Ito, H. (2016). Principal Component Analysis of Multimodal Neuromelanin MRI and Dopamine Transporter PET Data Provides a Specific Metric for the Nigral Dopaminergic Neuronal Density. *PLOS ONE*, *11*(3), e0151191. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151191

Keenan, S., & Hirshkowitz, M. (2011). Monitoring and Staging Human Sleep. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-6645-3.00141-9

Keil, S. A., Jansson, D., Braun, M., & Iliff, J. J. (2025). Glymphatic dysfunction in Alzheimer's disease: A critical appraisal. *Science*, *389*(6756), eadv8269. https://doi.org/10.1126/science.adv8269

Kelly, L., Seifi, M., Ma, R., Mitchell, S. J., Rudolph, U., Viola, K. L., Klein, W. L., Lambert, J. J., & Swinny, J. D. (2021). Identification of intraneuronal amyloid beta oligomers in locus coeruleus neurons of Alzheimer's patients and their potential impact on inhibitory neurotransmitter receptors and neuronal excitability. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *47*(4), 488-505. https://doi.org/10.1111/nan.12674

Kelly, S. C., He, B., Perez, S. E., Ginsberg, S. D., Mufson, E. J., & Counts, S. E. (2017). Locus coeruleus cellular and molecular pathology during the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, *5*(1), 8. https://doi.org/10.1186/s40478-017-0411-2

Keren, N. I., Lozar, C. T., Harris, K. C., Morgan, P. S., & Eckert, M. A. (2009). In vivo mapping of the human locus coeruleus. *NeuroImage*, *47*(4), 1261-1267. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.012

Keren, N. I., Taheri, S., Vazey, E. M., Morgan, P. S., Granholm, A.-C. E., Aston-Jones, G. S., & Eckert, M. A. (2015). Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *NeuroImage*, *113*, 235-245. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.020

Kim, A. J., Morales, S., Senior, J., & Mather, M. (2026). Electroencephalography, pupillometry, and behavioral evidence for locus coeruleus-noradrenaline system related tonic hyperactivity in older adults. *Neurobiology of Aging*, *159*, 15-32. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2025.11.008

Kim, C.-K., Sachdev, P. S., & Braidy, N. (2022). Recent Neurotherapeutic Strategies to Promote Healthy Brain Aging: Are we there yet? *Aging and Disease*, *13*(1), 175-214. https://doi.org/10.14336/AD.2021.0705

Kim, J.-C., Song, K. S., Kim, J., Hu, M., Kim, J. I., Choi, I. Y., Kim, T. M., Kim, D.-J., & Chun, J.-W. (2025). The role of the salience network in adolescent impulsivity using memory tasks and neuroimaging. *Communications Medicine*, *5*(1), 500. https://doi.org/10.1038/s43856-025-01212-y

Kiselica, A. M. (2021). Empirically defining the preclinical stages of the Alzheimer's continuum in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Psychogeriatrics*. https://doi.org/10.1111/psyg.12697

Kitayama, I., Yaga, T., Kayahara, T., Nakano, K., Murase, S., Otani, M., & Nomura, J. (1997). Long-Term Stress Degenerates, But Imipramine Regenerates, Noradrenergic Axons in the Rat Cerebral Cortex. *Biological Psychiatry*, *42*(8), 687-696. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00502-1

Kizilirmak, J. M., Soch, J., Schütze, H., Düzel, E., Feldhoff, H., Fischer, L., Knopf, L., Maass, A., Raschick, M., Schult, A., Yakupov, R., Richter, A., & Schott, B. H. (2023). The relationship between resting-state amplitude fluctuations and memory-related deactivations of the default mode network in young and older adults. *Human Brain Mapping*, *44*(9), 3586-3609. https://doi.org/10.1002/hbm.26299

Kjaerby, C., Andersen, M., Hauglund, N., Untiet, V., Dall, C., Sigurdsson, B., Ding, F., Feng, J., Li, Y., Weikop, P., Hirase, H., & Nedergaard, M. (2022). Memory-enhancing properties of sleep depend on the oscillatory amplitude of norepinephrine. *Nature Neuroscience*, *25*(8), 1059-1070. https://doi.org/10.1038/s41593-022-01102-9

Klinzing, J. G., Mölle, M., Weber, F., Supp, G., & Et., A. (2016). Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. *NeuroImage*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.031

Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., & Et., A. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y

Koen, J. D., & Rugg, M. D. (2019). Neural Dedifferentiation in the Aging Brain. *Trends in Cognitive Sciences*. https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.04.012

Koga, S., Josephs, K. A., Aiba, I., Yoshida, M., & Dickson, D. W. (2022). Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *93*(9), 919-929. https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328586

Komischke-Konnerup, K. B., Zachariae, R., Johannsen, M., Nielsen, L. D., & O'Connor, M. (2021). Co-occurrence of prolonged grief symptoms and symptoms of depression, anxiety, and posttraumatic stress in bereaved adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders Reports*, *4*, 100140. https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100140

Konagaya, M., Kato, T., Sakai, M., Kuru, S., & Et., A. (2003). A clinical and pathological study of a Japanese case of Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Parkinsonism-Dementia Complex with family history. *Journal of Neurology*. https://doi.org/10.1007/s00415-003-0963-x

Kondratova, A. A., & Kondratov, R. V. (2012). The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*. https://doi.org/10.1038/nrn3208

Kong, Y., Ruan, L., Qian, L., Liu, X., & Le, Y. (2010). Norepinephrine Promotes Microglia to Uptake and Degrade Amyloid β Peptide through Upregulation of Mouse Formyl Peptide Receptor 2 and Induction of Insulin-Degrading Enzyme. *The Journal of Neuroscience*, *30*(35), 11848-11857. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2985-10.2010

Koob, G. F. (1999). Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biological Psychiatry*, *46*(9), 1167-1180. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00164-X

Koshmanova, E., Berger, A., Beckers, E., Campbell, I., Mortazavi, N., Sharifpour, R., Paparella, I., Balda, F., Berthomier, C., Degueldre, C., Salmon, E., Lamalle, L., Bastin, C., Egroo, M. V., Phillips, C., Maquet, P., Collette, F., Muto, V., Chylinski, D., … Vandewalle, G. (2023). Locus coeruleus activity while awake is associated with REM sleep quality in older individuals. *JCI Insight*, *8*(20). https://doi.org/10.1172/jci.insight.172008

Kovacs, G. G., Kwong, L. K., Grossman, M., Irwin, D. J., Lee, E. B., Robinson, J. L., Suh, E., Van Deerlin, V. M., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2018). Tauopathy with hippocampal 4-repeat tau immunoreactive spherical inclusions: A report of three cases. *Brain Pathology*, *28*(2), 274-283. https://doi.org/10.1111/bpa.12482

Koylu, E. O., Balkan, B., Kuhar, M. J., & Pogun, S. (2006). Cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) and the stress response. *Peptides, CART peptides*, *27*(8), 1956-1969. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.03.032

Koylu, E. O., Smith, Y., Couceyro, P. R., & Kuhar, M. J. (1999). CART peptides colocalize with tyrosine hydroxylase neurons in rat locus coeruleus. *Synapse*, *31*(4), 309-311. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(19990315)31:4%3C309::AID-SYN10%3E3.0.CO;2-6

Krainc, T., Monje, M. H. G., Kinsinger, M., Bustos, B. I., & Lubbe, S. J. (2023). Melanin and Neuromelanin: Linking Skin Pigmentation and Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *38*(2), 185-195. https://doi.org/10.1002/mds.29260

Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., & Et., A. (2006). Multiple Cognitive Deficits in Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. https://doi.org/10.1159/000095303

Krebs, R. M., Fias, W., Achten, E., & Boehler, C. N. (2013). Picture novelty attenuates semantic interference and modulates concomitant neural activity in the anterior cingulate cortex and the locus coeruleus. *NeuroImage*, *74*, 179-187. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.027

Krismer, F., Fanciulli, A., Meissner, W. G., Coon, E. A., & Wenning, G. K. (2024). Multiple system atrophy: Advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, *23*(12), 1252-1266. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00396-X

Krout, K. E., Belzer, R. E., & Loewy, A. D. (2002). Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *448*(1), 53-101. https://doi.org/10.1002/cne.10236

Kubis, N., Faucheux, B. A., Ransmayr, G., Damier, P., Duyckaerts, C., Henin, D., Forette, B., Le Charpentier, Y., Hauw, J.-J., Agid, Y., & Hirsch, E. C. (2000). Preservation of midbrain catecholaminergic neurons in very old human subjects. *Brain*, *123*(2), 366-373. https://doi.org/10.1093/brain/123.2.366

Kuhn, E., Klinger, H. M., Amariglio, R. E., Wagner, M., Jessen, F., Düzel, E., Heneka, M. T., Chételat, G., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Ebenau, J. L., Butterbrod, E., Van Der Flier, W. M., Sikkes, S. A. M., Teunnissen, C. E., Van Harten, A. C., Van De Giessen, E. M., Rami, L., Tort, A., … Harvard Aging Brain Study. (2025). SCD-plus features and AD biomarkers in cognitively unimpaired samples: A meta-analytic approach for nine cohort studies. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *21*(5), e14307. https://doi.org/10.1002/alz.14307

Kumral, D., Matzerath, A., Leonhart, R., & Schönauer, M. (2023). Spindle-dependent memory consolidation in healthy adults: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *189*, 108661. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2023.108661

Kwon, H. S., & Koh, S.-H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*. https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2

La Joie, R., Perrotin, A., Barré, L., Hommet, C., Mézenge, F., Ibazizene, M., Camus, V., Abbas, A., Landeau, B., Guilloteau, D., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2012). Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and β-amyloid (Aβ) load in Alzheimer's disease dementia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(46), 16265-16273. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2170-12.2012

La Joie, R., Visani, A. V., Baker, S. L., Brown, J. A., Bourakova, V., Cha, J., Chaudhary, K., Edwards, L., Iaccarino, L., Janabi, M., Lesman-Segev, O. H., Miller, Z. A., Perry, D. C., O'Neil, J. P., Pham, J., Rojas, J. C., Rosen, H. J., Seeley, W. W., Tsai, R. M., … Rabinovici, G. D. (2020). Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Science Translational Medicine*, *12*(524), eaau5732. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5732

Lagarde, J., Olivieri, P., Tonietto, M., Noiray, C., Lehericy, S., Valabrègue, R., Caillé, F., Gervais, P., Moussion, M., Bottlaender, M., & Sarazin, M. (2024). Combined in vivo MRI assessment of locus coeruleus and nucleus basalis of Meynert integrity in amnestic Alzheimer's disease, suspected-LATE and frontotemporal dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, *16*(1), 97. https://doi.org/10.1186/s13195-024-01466-z

Lammertsma, A. A., Jones, T., Frackowiak, R. S. J., & Lenzi, G.-L. (1981). A Theoretical Study of the Steady-State Model for Measuring Regional Cerebral Blood Flow and Oxygen Utilisation Using Oxygen-15. *Journal of Computer Assisted Tomography*. https://doi.org/10.1097/00004728-198108000-00016

Lamotte, G., Shouman, K., & Benarroch, E. E. (2021). Stress and central autonomic network. *Autonomic Neuroscience*, *235*, 102870. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102870

Langbaum, J. B. S., Chen, K., Lee, W., Reschke, C., & Et., A. (2009). Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *NeuroImage*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.072

Langley, J., Huddleston, D. E., Liu, C. J., & Hu, X. (2017). Reproducibility of locus coeruleus and substantia nigra imaging with neuromelanin sensitive MRI. *Magma*, *30*(2), 121-125. https://doi.org/10.1007/s10334-016-0590-z

Le François, T., Hilberdink, C. E., Haelewyn, A., Lehodey, A., Soussi, C., Delarue, M., Hébert, O., Landeau, B., Chételat, G., & Bui, E. (2025). Resting-state functional connectivity of the rostral and dorsal anterior cingulate cortex in older bereaved adults. *Journal of Affective Disorders*, *385*, 119382. https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.05.042

LeBlanc, N. J., Unger, L. D., & McNally, R. J. (2016). Emotional and physiological reactivity in Complicated Grief. *Journal of Affective Disorders*, *194*, 98-104. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.024

Lecrux, C., & Hamel, E. (2016). Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1705), 20150350. https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0350

Levey, A. I., Qiu, D., Zhao, L., Hu, W. T., Duong, D. M., Higginbotham, L., Dammer, E. B., Seyfried, N. T., Wingo, T. S., Hales, C. M., Gámez Tansey, M., Goldstein, D. S., Abrol, A., Calhoun, V. D., Goldstein, F. C., Hajjar, I., Fagan, A. M., Galasko, D., Edland, S. D., … Weinshenker, D. (2022). A phase II study repurposing atomoxetine for neuroprotection in mild cognitive impairment. *Brain*, *145*(6), 1924-1938. https://doi.org/10.1093/brain/awab452

Li, C., Liu, Y., Yang, N., Lan, Z., Huang, S., Wu, Y., Ma, X., & Jiang, G. (2022). Functional Connectivity Disturbances of the Locus Coeruleus in Chronic Insomnia Disorder. *Nature and Science of Sleep*, *14*, 1341-1350. https://doi.org/10.2147/NSS.S366234

Li, J., Pan, P., Huang, R., & Shang, H. (2012). A meta-analysis of voxel-based morphometry studies of white matter volume alterations in Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.001

Li, L., Feng, X., Zhou, Z., Zhang, H., Shi, Q., Lei, Z., Shen, P., Yang, Q., Zhao, B., Chen, S., Li, L., Zhang, Y., Wen, P., Lu, Z., Li, X., Xu, F., & Wang, L. (2018). Stress Accelerates Defensive Responses to Looming in Mice and Involves a Locus Coeruleus-Superior Colliculus Projection. *Current Biology*, *28*(6), 859-871.e5. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.02.005

Li, L., Zhang, H., Gao, Y., Khan, S., Wu, F., Ren, X., Zhang, J., Bedane, K. H., Jian, L., Zang, W., Bai, Q., & Cao, J. (2026). A brainstem–thalamocortical circuit mediates postoperative pain duration induced by sleep deprivation. *Behavioral and Brain Functions*, *22*(1), 16. https://doi.org/10.1186/s12993-026-00325-1

Li, S. (2023). The β-adrenergic hypothesis of synaptic and microglial impairment in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, *165*(3), 289-302. https://doi.org/10.1111/jnc.15782

Li, S.-C., Lindenberger, U., Hommel, B., Aschersleben, G., & Et., A. (2004). Transformations in the Couplings Among Intellectual Abilities and Constituent Cognitive Processes Across the Life Span. *Psychological Science*. https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.01503003.x

Li, Y., Wang, C., Wang, J., Zhou, Y., Ye, F., Zhang, Y., Cheng, X., Huang, Z., Liu, K., Fei, G., Zhong, C., Zeng, M., & Jin, L. (2019a). Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in locus coeruleus. *Movement Disorders*, *34*(6), 884-892. https://doi.org/10.1002/mds.27682

Li, Y., Wang, C., Wang, J., Zhou, Y., Ye, F., Zhang, Y., Cheng, X., Huang, Z., Liu, K., Fei, G., Zhong, C., Zeng, M., & Jin, L. (2019b). Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in locus coeruleus. *Movement Disorders*, *34*(6), 884-892. https://doi.org/10.1002/mds.27682

Liang, C.-L., Nelson, O., Yazdani, U., Pasbakhsh, P., & German, D. C. (2004). Inverse relationship between the contents of neuromelanin pigment and the vesicular monoamine transporter-2: Human midbrain dopamine neurons. *Journal of Comparative Neurology*, *473*(1), 97-106. https://doi.org/10.1002/cne.20098

Liao, W., Yu, Q., Chen, B., Chen, H., Zou, L., Xie, H., Chen, H., Wang, C., Li, Y., Gao, X., Guo, H., Yang, Y., She, Z., Zeng, Q., Zhang, Z., Li, G., Feng, S., Lin, H., Ouyang, J., … Initiative, for the A. D. N. (2026). Effectiveness, safety, and biomarker dynamics of lecanemab in Chinese Alzheimer's disease population: A multicenter real-world study. *Alzheimer's & Dementia*, *22*(3), e71231. https://doi.org/10.1002/alz.71231

Libon, D. J., Glosser, G., Malamut, B. L., Kaplan, E., & Et., A. (1994). Age, executive functions, and visuospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology*. https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.1.38

Liebe, T., Kaufmann, J., Hämmerer, D., Betts, M., & Walter, M. (2022). In vivo tractography of human locus coeruleus—Relation to 7T resting state fMRI, psychological measures and single subject validity. *Molecular Psychiatry*, *27*(12), 4984-4993. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01761-x

Lin, Y. W., & Truong, D. (2019). Diffuse Lewy body disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *399*, 144-150. https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.021

Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1997). Intellectual functioning in old and very old age: Cross-sectional results from the Berlin Aging Study. *Psychology and Aging*. https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.3.410

Liu, F., Liang, Z., Shi, J., Yin, D., El-Akkad, E., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., & Gong, C.-X. (2006). PKA modulates GSK-3β- and cdk5-catalyzed phosphorylation of tau in site- and kinase-specific manners. *FEBS Letters*, *580*(26), 6269-6274. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.10.033

Liu, K. Y., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Loane, C., Berry, A. J., Betts, M. J., Kievit, R. A., Henson, R. N., Düzel, E., Howard, R., & Hämmerer, D. (2019). In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiology of Aging*, *74*, 101-111. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.014

Liu, K. Y., Marijatta, F., Hämmerer, D., Acosta-Cabronero, J., Düzel, E., & Howard, R. J. (2017). Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *83*, 325-355. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.023

Liu, P., Liu, J., Wang, J., Du, Y., Liu, Z., Zhang, H., Zhu, A., Zhang, G., Meng, X., Zhao, C., Zhang, W., Dang, L., Zhang, W., Qu, Q., & Qu, Y. (2026). Characteristics of infusion-related reactions to lecanemab in early Alzheimer's disease: A multicenter real-world study in Northwestern China. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *13*(5), 100542. https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2026.100542

Liu, R., Guo, Z., Li, M., Liu, S., Zhi, Y., Jiang, Z., Liang, X., Hu, H., & Zhu, J. (2024). Lower fractional dimension in Alzheimer's disease correlates with reduced locus coeruleus signal intensity. *Magnetic Resonance Imaging*, *106*, 24-30. https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.08.001

Liu, Y., Nakamura, S., Liu, Y., & Nakamura, S. (2006). Stress-induced plasticity of monoamine axons. *Frontiers in Bioscience*, *11*(2), 1794-1801. https://doi.org/10.2741/1923

Liu, Y. U., Ying, Y., Li, Y., Eyo, U. B., Chen, T., Zheng, J., Umpierre, A. D., Zhu, J., Bosco, D. B., Dong, H., & Wu, L.-J. (2019). Neuronal network activity controls microglial process surveillance in awake mice via norepinephrine signaling. *Nature Neuroscience*, *22*(11), 1771-1781. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0511-3

Llorens, F., Thüne, K., Tahir, W., Kanata, E., Diaz-Lucena, D., Xanthopoulos, K., Kovatsi, E., Pleschka, C., Garcia-Esparcia, P., Schmitz, M., Ozbay, D., Correia, S., Correia, Â., Milosevic, I., Andréoletti, O., Fernández-Borges, N., Vorberg, I. M., Glatzel, M., Sklaviadis, T., … Zerr, I. (2017). YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias. *Molecular Neurodegeneration*, *12*(1), 83. https://doi.org/10.1186/s13024-017-0226-4

Lo, J. C., Groeger, J. A., Cheng, G. H., Dijk, D.-J., & Chee, M. W. L. (2016). Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, *17*, 87-98. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.021

Lonie, J. A., Herrmann, L. L., Donaghey, C. L., & Ebmeier, K. P. (2008). Clinical referral patterns and cognitive profile in mild cognitive impairment. *British Journal of Psychiatry*. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.035642

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, *186*(2), 243-278. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001

Loughlin, A. J., Woodroofe, M. N., & Cuzner, M. L. (1993). Modulation of interferon-gamma-induced major histocompatibility complex class II and Fc receptor expression on isolated microglia by transforming growth factor-beta 1, interleukin-4, noradrenaline and glucocorticoids. *Immunology*, *79*(1), 125-130.

Loughlin, S. E., Foote, S. L., & Grzanna, R. (1986). Efferent projections of nucleus locus coeruleus: Morphologic subpopulations have different efferent targets. *Neuroscience*. https://doi.org/10.1016/0306-4522(86)90156-9

Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*, *33*(3), 335-343. https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)00075-u

Lu, O., Kouser, T., & Skylar-Scott, I. A. (2023). Alzheimer's disease and epilepsy: Shared neuropathology guides current and future treatment strategies. *Frontiers in Neurology*, *14*. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1241339

Lu, P., Guo, Y., Shao, Y., Chen, J., Gao, X., Zhou, Y., Zhang, Y., Zou, G., Tong, Y., Li, Y., Yao, P., Dong, Y., Gao, J.-H., Zou, Q., & Sun, H. (2026). Altered Connectivity of Locus Coeruleus in Insomnia Disorder During Wakefulness and NREM Sleep. *Journal of Sleep Research*, *35*(3), e70246. https://doi.org/10.1111/jsr.70246

Ludwig, M., Yi, Y.-J., Lüsebrink, F., Callaghan, M. F., Betts, M. J., Yakupov, R., Weiskopf, N., Dolan, R. J., Düzel, E., & Hämmerer, D. (2024). Functional locus coeruleus imaging to investigate an ageing noradrenergic system. *Communications Biology*, *7*(1), 1-13. https://doi.org/10.1038/s42003-024-06446-5

Lundorff, M., Holmgren, H., Zachariae, R., Farver-Vestergaard, I., & O'Connor, M. (2017). Prevalence of prolonged grief disorder in adult bereavement: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *212*, 138-149. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.01.030

Lyu, H., He, N., Wu, B., Trujillo, P., Yan, F., Lu, Y., & Mark Haacke, E. (2025). Optimizing the visualization of the locus coeruleus using magnetization transfer contrast 3D imaging. *NeuroImage*, *318*, 121372. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.121372

Maccallum, F., Sawday, S., Rinck, M., & Bryant, R. A. (2015). The push and pull of grief: Approach and avoidance in bereavement. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *48*, 105-109. https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.02.010

MacDonald, M. E., & Pike, G. B. (2021). MRI of healthy brain aging: A review. *NMR in Biomedicine*, *34*(9), e4564. https://doi.org/10.1002/nbm.4564

Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N., & Song, A. W. (2012). Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter Integrity in Cognitive Aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1822*(3), 386-400. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.003

Madelung, C. F., Meder, D., Fuglsang, S. A., Marques, M. M., Boer, V. O., Madsen, K. H., Petersen, E. T., Hejl, A., Løkkegaard, A., & Siebner, H. R. (2022). Locus Coeruleus Shows a Spatial Pattern of Structural Disintegration in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *37*(3), 479-489. https://doi.org/10.1002/mds.28945

Madrigal, J. L. M., Leza, J. C., Polak, P., Kalinin, S., & Feinstein, D. L. (2009). Astrocyte-Derived MCP-1 Mediates Neuroprotective Effects of Noradrenaline. *Journal of Neuroscience*, *29*(1), 263-267. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4926-08.2009

Magdalinou, N. K., Paterson, R. W., Schott, J. M., Fox, N. C., & Et., A. (2015). A panel of nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309562

Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., Mérillat, S., & Et., A. (2020). Functional dedifferentiation of associative resting state networks in older adults – A longitudinal study. *NeuroImage*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116680

Maldonado, T., Orr, J. M., Goen, J. R. M., & Bernard, J. A. (2020). Age Differences in the Subcomponents of Executive Functioning. *The Journals of Gerontology: Series B*. https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa005

Manaye, K. F., McIntire, D. D., Mann, D. M. A., & German, D. C. (1995). Locus coeruleus cell loss in the aging human brain: A non-random process. *Journal of Comparative Neurology*, *358*(1), 79-87. https://doi.org/10.1002/cne.903580105

Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., & Et., A. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*. https://doi.org/10.1038/nn.3324

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, *94*(1), 19-36. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004

Mann, D. M. A., & Yates, P. O. (1983). Possible role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, *21*(2), 193-203. https://doi.org/10.1016/0047-6374(83)90074-X

Mann, D. M., Yates, P. O., & Hawkes, J. (1982). The noradrenergic system in Alzheimer and multi-infarct dementias. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *45*(2), 113-119. https://doi.org/10.1136/jnnp.45.2.113

Marano, G., Da Cas, R., Ippoliti, I., Caffarra, P., Locuratolo, N., Vanacore, N., & Ancidoni, A. (2026). Regulatory, clinical, and post-marketing challenges of lecanemab for Alzheimer's disease: Insights from real-world data. *Neurological Sciences*, *47*(4), 322. https://doi.org/10.1007/s10072-026-08829-4

Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., Bastien, C., & Carrier, J. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of Aging*, *34*(2), 468-476. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020

Mason, S. T., & Fibiger, H. C. (1979). Regional topography within noradrenergic locus coeruleus as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*, *187*(4), 703-724. https://doi.org/10.1002/cne.901870405

Mason, T. M., & Duffy, A. R. (2018). Complicated Grief and Cortisol Response: An Integrative Review of the Literature. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*. https://doi.org/10.1177/1078390318807966

Mateo, Y., & Meana, J. J. (1999). Determination of the somatodendritic α2-adrenoceptor subtype located in rat locus coeruleus that modulates cortical noradrenaline release in vivo. *European Journal of Pharmacology*, *379*(1), 53-57. https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00488-4

Mather, M., Clewett, D., Sakaki, M., & Harley, C. W. (2016). Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behavioral and Brain Sciences*, *39*, e200. https://doi.org/10.1017/S0140525X15000667

Mather, M., Huang, R., Clewett, D., Nielsen, S. E., Velasco, R., Tu, K., Han, S., & Kennedy, B. L. (2020). Isometric exercise facilitates attention to salient events in women via the noradrenergic system. *NeuroImage*, *210*, 116560. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116560

Mather, M., Yoo, H. J., Clewett, D. V., Lee, T.-H., Greening, S. G., Ponzio, A., Min, J., & Thayer, J. F. (2017). Higher locus coeruleus MRI contrast is associated with lower parasympathetic influence over heart rate variability. *NeuroImage*, *150*, 329-335. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.025

Matschke, L. A., Komadowski, M. A., Stöhr, A., Lee, B., Henrich, M. T., Griesbach, M., Rinné, S., Geibl, F. F., Chiu, W.-H., Koprich, J. B., Brotchie, J. M., Kiper, A. K., Dolga, A. M., Oertel, W. H., & Decher, N. (2022). Enhanced firing of locus coeruleus neurons and SK channel dysfunction are conserved in distinct models of prodromal Parkinson's disease. *Scientific Reports*, *12*(1), 3180. https://doi.org/10.1038/s41598-022-06832-1

Matsuda, H. (2012). Voxel-based Morphometry of Brain MRI in Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Aging and Disease*, *4*(1), 29-37.

Matthews, K. L., Chen, C. P. L.-H., Esiri, M. M., Keene, J., Minger, S. L., & Francis, P. T. (2002). Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. *Biological Psychiatry*, *51*(5), 407-416. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01235-5

Matti, N., Javanshiri, K., Haglund, M., Saenz-Sardá, X., & Englund, E. (2022). Locus Coeruleus Degeneration Differs Between Frontotemporal Lobar Degeneration Subtypes. *Journal of Alzheimer's Disease*, *89*(2), 463-471. https://doi.org/10.3233/JAD-220276

Maturana-Quijada, P., Chavarría-Elizondo, P., del Cerro, I., Martínez-Zalacaín, I., Juaneda-Seguí, A., Guinea-Izquierdo, A., Gascón-Bayarri, J., Reñé, R., Urretavizcaya, M., Menchón, J. M., Ferrer, I., Soria, V., & Soriano-Mas, C. (2025). Effective connectivity of the locus coeruleus in patients with late-life Major Depressive Disorder or mild cognitive impairment. *Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health*, *18*(3), 199-207. https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2024.02.002

McCall, A., Forouhandehpour, R., Celebi, S., Richard-Malenfant, C., Hamati, R., Guimond, S., Tuominen, L., Weinshenker, D., Jaworska, N., McQuaid, R. J., Shlik, J., Robillard, R., Kaminsky, Z., & Cassidy, C. M. (2024). Evidence for Locus Coeruleus-Norepinephrine System Abnormality in Military Posttraumatic Stress Disorder Revealed by Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging. *Biological Psychiatry*, *96*(4), 268-277. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.01.013

Meiran, N., Gotler, A., & Perlman, A. (2001). Old Age Is Associated With a Pattern of Relatively Intact and Relatively Impaired Task-Set Switching Abilities. *The Journals of Gerontology: Series B*, *56*(2), P88-P102. https://doi.org/10.1093/geronb/56.2.P88

Melki, P. S., & Mulkern, R. V. (1992). Magnetization transfer effects in multislice RARE sequences. *Magnetic Resonance in Medicine*, *24*(1), 189-195. https://doi.org/10.1002/mrm.1910240122

Menon, V. (2023). 20 years of the default mode network: A review and synthesis. *Neuron*, *111*(16), 2469-2487. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.023

Mercan, D., & Heneka, M. T. (2019). Norepinephrine as a modulator of microglial dynamics. *Nature Neuroscience*, *22*(11), 1745-1746. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0526-9

Mesulam, M.-M., & Geula, C. (1988). Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: Observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *Journal of Comparative Neurology*, *275*(2), 216-240. https://doi.org/10.1002/cne.902750205

Mesulam, M.-M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1983). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *214*(2), 170-197. https://doi.org/10.1002/cne.902140206

Miki, Y., Mori, F., Hori, E., Kaimori, M., & Wakabayashi, K. (2009). Hippocampal sclerosis with four-repeat tau-positive round inclusions in the dentate gyrus: A new type of four-repeat tauopathy. *Acta Neuropathologica*, *117*(6), 713-718. https://doi.org/10.1007/s00401-009-0531-2

Miner, B., & Kryger, M. H. (2020). Sleep in the Aging Population. *Sleep Medicine Clinics*. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2020.02.016

Miyahara, H., Akagi, A., Riku, Y., Sone, J., Otsuka, Y., Sakai, M., Kuru, S., Hasegawa, M., Yoshida, M., Kakita, A., & Iwasaki, Y. (2022). Independent distribution between tauopathy secondary to subacute sclerotic panencephalitis and measles virus: An immunohistochemical analysis in autopsy cases including cases treated with aggressive antiviral therapies. *Brain Pathology*, *32*(6), e13069. https://doi.org/10.1111/bpa.13069

Mohr, E., Schlegel, J., Fabbrini, G., Williams, J., & Et., A. (1989). Clonidine Treatment of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*. https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520400030015

Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. *Sleep*, *34*(10), 1411-1421. https://doi.org/10.5665/SLEEP.1290

Montagna, E., Dorostkar, M. M., & Herms, J. (2017). The Role of APP in Structural Spine Plasticity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *10*. https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00136

Moore, A. R., & O'Keeffe, S. T. (1999). Drug-Induced Cognitive Impairment in the Elderly. *Drugs & Aging*, *15*(1), 15-28. https://doi.org/10.2165/00002512-199915010-00002

Mori, K., Ozaki, E., Zhang, B., Yang, L., & Et., A. (2002). Effects of norepinephrine on rat cultured microglial cells that express α1, α2, β1 and β2 adrenergic receptors. *Neuropharmacology*. https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00211-3

Morris, L. S., McCall, J. G., Charney, D. S., & Murrough, J. W. (2020). The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain and Neuroscience Advances*, *4*, 239821282093032. https://doi.org/10.1177/2398212820930321

Morris, L. S., Tan, A., Smith, D. A., Grehl, M., Han-Huang, K., Naidich, T. P., Charney, D. S., Balchandani, P., Kundu, P., & Murrough, J. W. (2020). Sub-millimeter variation in human locus coeruleus is associated with dimensional measures of psychopathology: An *in vivo* ultra-high field 7-Tesla MRI study. *NeuroImage: Clinical*, *25*, 102148. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102148

Mortazavi, N., Talwar, P., Koshmanova, E., Sharifpour, R., Beckers, E., Berger, A., Campbell, I., Paparella, I., Balda, F., Dardour Hamzaoui, I., Berthomier, C., Bastin, C., Phillips, C., Maquet, P., Collette, F., Zubkov, M., Lamalle, L., & Vandewalle, G. (2025). REM sleep quality is associated with balanced tonic activity of the locus coeruleus during wakefulness. *Journal of Biomedical Science*, *32*, 35. https://doi.org/10.1186/s12929-025-01127-9

Moscovitch, M. (2008). A Neuropsychological Model of Memory and Consciousness. In *Neuropsychology of memory* (2nd éd., p. 5-22). L. R. Squire & N. Butters (Eds.). https://www.semanticscholar.org/paper/A-Neuropsychological-Model-of-Memory-and-Moscovitch/491056372a7d2a7de7409d8ee818d2d2c314ccd2

Moskowitz, H., & Burns, M. M. (1986). Cognitive Performance in Geriatric Subjects after Acute Treatment with Antidepressants. *Neuropsychobiology*. https://doi.org/10.1159/000118285

Motiejunaite, J., Amar, L., & Vidal-Petiot, E. (2021). Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Annales d'Endocrinologie, 63rd International Meeting of Clinical Endocrinology - Henri-Pierre KLOTZ: Heart and Hormones*, *82*(3), 193-197. https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012

Mouton, P. R., Pakkenberg, B., Gundersen, H. J. G., & Price, D. L. (1994). Absolute number and size of pigmented locus coeruleus neurons in young and aged individuals. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. https://doi.org/10.1016/0891-0618(94)90028-0

Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., & Et., A. (2019). Precise Slow Oscillation–Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Scientific Reports*. https://doi.org/10.1038/s41598-018-36557-z

Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, *20*(5), 1402-1410. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03580.x

Mura, T., Amieva, H., Goldberg, M., Dartigues, J.-F., Ankri, J., Zins, M., & Berr, C. (s. d.). *Impact de l'âge, du sexe et de l'éducation sur les performances cognitives de sujets de 45 à 75 ans inclus dans la cohorte Constances*.

Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *The Lancet Neurology*, *10*(9), 785-796. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70156-9

Musiek, E. S., Bhimasani, M., Zangrilli, M. A., Morris, J. C., & Et., A. (2018). Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4719

Naegeli, C., Zeffiro, T., Piccirelli, M., Jaillard, A., Weilenmann, A., Hassanpour, K., Schick, M., Rufer, M., Orr, S. P., & Mueller-Pfeiffer, C. (2018). Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, *83*(3), 254-262. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.021

Nag, S., & Harik, S. I. (1987). Cerebrovascular permeability to horseradish peroxidase in hypertensive rats: Effects of unilateral locus ceruleus lesion. *Acta Neuropathologica*, *73*(3), 247-253. https://doi.org/10.1007/BF00686618

Nakane, T., Nihashi, T., Kawai, H., & Naganawa, S. (2008). Visualization of Neuromelanin in the Substantia Nigra and Locus Ceruleus at 1.5T Using a 3D-gradient Echo Sequence with Magnetization Transfer Contrast. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, *7*(4), 205-210. https://doi.org/10.2463/mrms.7.205

Napolitano, A., Manini, P., & d'Ischia, M. (2011). Oxidation Chemistry of Catecholamines and Neuronal Degeneration: An Update. *Current Medicinal Chemistry*, *18*(12), 1832-1845. https://doi.org/10.2174/092986711795496863

Neal, J., Kim, S. H., Katz, B., Kim, I. H., & Lee, T.-H. (2025). Inverse Association of Locus Coeruleus MRI Integrity With Structural Volume and Its Impact on Individual's Inattentiveness. *Human Brain Mapping*, *46*(17), e70419. https://doi.org/10.1002/hbm.70419

Nedelec, T., Couvy-Duchesne, B., Monnet, F., Daly, T., Ansart, M., Gantzer, L., Lekens, B., Epelbaum, S., Dufouil, C., & Durrleman, S. (2022). Identifying health conditions associated with Alzheimer's disease up to 15 years before diagnosis: An agnostic study of French and British health records. *The Lancet Digital Health*, *4*(3), e169-e178. https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00275-2

Ng, T., Noh, E., & Spencer, R. M. (2025). Bayesian meta-analysis reveals the mechanistic role of slow oscillation-spindle coupling in sleep-dependent memory consolidation. *eLife*, *13*, RP101992. https://doi.org/10.7554/eLife.101992

Ngo, H.-V., Fell, J., & Staresina, B. (2020). Sleep spindles mediate hippocampal-neocortical coupling during long-duration ripples. eLife, 9, e57011. https://doi.org/10.7554/eLife.57011H.-V., Fell, J., & Staresina, B. (2020). Sleep spindles mediate hippocampal-neocortical coupling during long-duration ripples. eLife, 9, e57011. https://doi.org/10.7554/eLife.57011

Nichols, E., Steinmetz, J. D., Vollset, S. E., Fukutaki, K., & Et., A. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00249-8

Nicolas, A., Petit, D., Rompré, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, *112*(3), 521-527. https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00556-3

Nobis, L., Manohar, S. G., Smith, S. M., Alfaro-Almagro, F., & Et., A. (2019). Hippocampal volume across age: Nomograms derived from over 19,700 people in UK Biobank. *NeuroImage: Clinical*. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101904

Nyberg, L., Backman, L., Erngrund, K., Olofsson, U., & Et., A. (1996). Age Differences in Episodic Memory, Semantic Memory, and Priming: Relationships to Demographic, Intellectual, and Biological Factors. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. https://doi.org/10.1093/geronb/51b.4.p234

O'Callaghan, C., Hezemans, F. H., Ye, R., Rua, C., Jones, P. S., Murley, A. G., Holland, N., Regenthal, R., Tsvetanov, K. A., Wolpe, N., Barker, R. A., Williams-Gray, C. H., Robbins, T. W., Passamonti, L., & Rowe, J. B. (2021). Locus coeruleus integrity and the effect of atomoxetine on response inhibition in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *144*(8), 2513-2526. https://doi.org/10.1093/brain/awab142

O'Connor, M.-F., Wellisch, D. K., Stanton, A. L., Eisenberger, N. I., Irwin, M. R., & Lieberman, M. D. (2008). Craving love? Enduring grief activates brain's reward center. *NeuroImage*, *42*(2), 969-972. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.256

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273. https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255

Ohm, D. T., Peterson, C., Lobrovich, R., Cousins, K. A. Q., Gibbons, G. S., McMillan, C. T., Wolk, D. A., Van Deerlin, V., Elman, L., Spindler, M., Deik, A., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., Lee, E. B., Grossman, M., & Irwin, D. J. (2020). Degeneration of the locus coeruleus is a common feature of tauopathies and distinct from TDP-43 proteinopathies in the frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Acta Neuropathologica*, *140*(5), 675-693. https://doi.org/10.1007/s00401-020-02210-1

Ohm, T. G., Busch, C., & Bohl, J. (1997). Unbiased Estimation of Neuronal Numbers in the Human Nucleus Coeruleus during Aging. *Neurobiology of Aging*, *18*(4), 393-399. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00034-1

Okada, S., & Yamaguchi, N. (2017). Possible role of adrenoceptors in the hypothalamic paraventricular nucleus in corticotropin-releasing factor-induced sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *Autonomic Neuroscience*, *203*, 74-80. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.01.008

Okuzumi, A., Hatano, T., Kamagata, K., Hori, M., Mori, A., Oji, Y., Taniguchi, D., Daida, K., Shimo, Y., Yanagisawa, N., Nojiri, S., Aoki, S., & Hattori, N. (2019). Neuromelanin or DaT-SPECT: Which is the better marker for discriminating advanced Parkinson's disease? *European Journal of Neurology*, *26*(11), 1408-1416. https://doi.org/10.1111/ene.14009

Olivieri, P., Lagarde, J., Lehericy, S., Valabrègue, R., Michel, A., Macé, P., Caillé, F., Gervais, P., Bottlaender, M., & Sarazin, M. (2019). Early alteration of the locus coeruleus in phenotypic variants of Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *6*(7), 1345-1351. https://doi.org/10.1002/acn3.50818

Oosterman, J. M., Morel, S., Meijer, L., Buvens, C., & Et., A. (2011). Differential Age Effects on Spatial and Visual Working Memory. *The International Journal of Aging and Human Development*. https://doi.org/10.2190/ag.73.3.a

Organisation Mondiale de la Santé. (s. d.). *CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité*. Consulté 9 juin 2026, à l'adresse https://icd.who.int/browse/2026-01/mms/fr#831337417

Osorio-Forero, A., Cardis, R., Vantomme, G., Guillaume-Gentil, A., Katsioudi, G., Devenoges, C., Fernandez, L. M. J., & Lüthi, A. (2021). Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates. *Current Biology*, *31*(22), 5009-5023.e7. https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.09.041

Osorio-Forero, A., Foustoukos, G., Cardis, R., Cherrad, N., Devenoges, C., Fernandez, L. M. J., & Lüthi, A. (2025). Infraslow noradrenergic locus coeruleus activity fluctuations are gatekeepers of the NREM–REM sleep cycle. *Nature Neuroscience*, *28*(1), 84-96. https://doi.org/10.1038/s41593-024-01822-0

Otero-Jimenez, M., Wojewska, M. J., Binding, L. P., Jogaudaite, S., Gray-Rodriguez, S., Young, A. L., Gentleman, S., & Alegre-Abarrategui, J. (2025). Neuropathological stages of neuronal, astrocytic and oligodendrocytic alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, *13*(1), 25. https://doi.org/10.1186/s40478-025-01944-x

Ottoy, J., Verhaeghe, J., Niemantsverdriet, E., De Roeck, E., Wyffels, L., Ceyssens, S., Van Broeckhoven, C., Engelborghs, S., Stroobants, S., & Staelens, S. (2019). 18F-FDG PET, the early phases and the delivery rate of 18F-AV45 PET as proxies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease: Validation against 15O-H2O PET. *Alzheimer's & Dementia*, *15*(9), 1172-1182. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.05.010

Outeiro, T. F., Alcalay, R. N., Antonini, A., Attems, J., Bonifati, V., Cardoso, F., Chesselet, M.-F., Hardy, J., Madeo, G., McKeith, I., Mollenhauer, B., Moore, D. J., Rascol, O., Schlossmacher, M. G., Soreq, H., Stefanis, L., & Ferreira, J. J. (2023). Defining the Riddle in Order to Solve It: There Is More Than One "Parkinson's Disease". *Movement Disorders*, *38*(7), 1127-1142. https://doi.org/10.1002/mds.29419

Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. C. (2011). Age-related changes in the cognitive function of sleep. *Progress in Brain Research*. https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53752-2.00012-6

Pahl, J., Prokopiou, P. C., Bueichekú, E., Schultz, A. P., Papp, K. V., Farrell, M. E., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Jacobs, H. I. L. (2024). Locus coeruleus integrity and left frontoparietal connectivity provide resilience against attentional decline in preclinical alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *16*(1), 119. https://doi.org/10.1186/s13195-024-01485-w

Palmer, A. M., Francis, P. T., Bowen, D. M., Benton, J. S., Neary, D., Mann, D. M. A., & Snowden, J. S. (1987). Catecholaminergic neurones assessed ante-mortem in Alzheimer's disease. *Brain Research*, *414*(2), 365-375. https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90018-7

Palmer, A. M., Wilcock, G. K., Esiri, M. M., Francis, P. T., & Et., A. (1987). Monoaminergic innervation of the frontal and temporal lobes in Alzheimer's disease. *Brain Research*. https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91408-9

Palmqvist, S., Stomrud, E., Cullen, N., Janelidze, S., Manuilova, E., Jethwa, A., Bittner, T., Eichenlaub, U., Suridjan, I., Kollmorgen, G., Riepe, M., von Arnim, C. A. F., Tumani, H., Hager, K., Heidenreich, F., Mattsson-Carlgren, N., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2023). An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *19*(4), 1204-1215. https://doi.org/10.1002/alz.12751

Pamphlett, R. (2014). Uptake of environmental toxicants by the locus ceruleus: A potential trigger for neurodegenerative, demyelinating and psychiatric disorders. *Medical Hypotheses*. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.11.016

Pamphlett, R., Bishop, D. P., Jew, S. K., & Doble, P. A. (2018). Age-related accumulation of toxic metals in the human locus ceruleus. *PLOS ONE*, *13*(9), e0203627. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203627

Pantano, P., Baron, J. C., Lebrun-Grandié, P., Duquesnoy, N., Bousser, M. G., & Comar, D. (1984). Regional cerebral blood flow and oxygen consumption in human aging. *Stroke*, *15*(4), 635-641. https://doi.org/10.1161/01.STR.15.4.635

Parent, J., Cassady, K., Jagust, W., & Berry, A. (2024). Pathological and neurochemical correlates of locus coeruleus functional network activity. *Biological Psychology*, *192*, 108847. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2024.108847

Parent, J. H., Ciampa, C. J., Harrison, T. M., Adams, J. N., Zhuang, K., Betts, M. J., Maass, A., Winer, J. R., Jagust, W. J., & Berry, A. S. (2022). Locus coeruleus catecholamines link neuroticism and vulnerability to tau pathology in aging. *NeuroImage*, *263*, 119658. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119658

Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., & Et., A. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*. https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.2.299

Park, D. C., Smith, A. D., Lautenschlager, G., Earles, J. L., & Et., A. (1996). Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychology and Aging*. https://doi.org/10.1037/0882-7974.11.4.621

Park, I., Kokudo, C., Seol, J., Ishihara, A., Zhang, S., Uchizawa, A., Osumi, H., Miyamoto, R., Horie, K., Suzuki, C., Suzuki, Y., Okura, T., Diaz, J., Vogt, K. E., & Tokuyama, K. (2022). Instability of non-REM sleep in older women evaluated by sleep-stage transition and envelope analyses. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1050648

Paspalas, C. D., & Papadopoulos, G. C. (1996). Ultrastructural relationships between noradrenergic nerve fibers and non-neuronal elements in the rat cerebral cortex. *Glia*, *17*(2), 133-146. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(199606)17:2%3C133::AID-GLIA5%3E3.0.CO;2-3

Pasquini, J., Sigurdsson, H. P., Firbank, M., Best, L., Foster, V., Galley, D., Maxwell, R., Silani, V., Ceravolo, R., Petrides, G., Brooks, D. J., & Pavese, N. (2025). Locus coeruleus neuromelanin, cognitive dysfunction, and brain metabolism in multiple system atrophy. *Journal of Neurology*, *272*(3), 195. https://doi.org/10.1007/s00415-025-12932-5

Paula, J. J. de, Costa, M. V., Andrade, G. de F. de, Ávila, R. T., & Et., A. (2016). Validity and reliability of a “simplified” version of the Taylor Complex Figure Test for the assessment of older adults with low formal education. *Dementia & Neuropsychologia*. https://doi.org/10.1590/s1980-57642016dn10100010

Paykel, E. S. (1971). Scaling of Life Events. *Archives of General Psychiatry*. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750160052010

Pereira, S. I. R., Beijamini, F., Weber, F. D., Vincenzi, R. A., & Et., A. (2017). Tactile stimulation during sleep alters slow oscillation and spindle densities but not motor skill. *Physiology & Behavior*. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.024

Peretti, C.-S., Danion, J.-M., Gierski, F., & Grange, D. (2002). Cognitive skill learning and aging A component process analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. https://doi.org/10.1093/arclin/17.5.445

Perry, D. C., Brown, J. A., Possin, K. L., Datta, S., Trujillo, A., Radke, A., Karydas, A., Kornak, J., Sias, A. C., Rabinovici, G. D., Gorno-Tempini, M. L., Boxer, A. L., De May, M., Rankin, K. P., Sturm, V. E., Lee, S. E., Matthews, B. R., Kao, A. W., Vossel, K. A., … Seeley, W. W. (2017). Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, *140*(12), 3329-3345. https://doi.org/10.1093/brain/awx254

Perry, R. J. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*. https://doi.org/10.1093/brain/122.3.383

Petersen, G. C., Roytman, M., Chiang, G. C., Li, Y., Gordon, M. L., & Franceschi, A. M. (2022). Overview of tau PET molecular imaging. *Current opinion in neurology*, *35*(2), 230-239. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001035

Petracca, G., Tesón, A., Leiguarda, R., Starkstein, S. E., & Chemerinski, E. (1996). A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. https://doi.org/10.1176/jnp.8.3.270

Pfefferbaum, A., Rohlfing, T., Rosenbloom, M. J., Chu, W., & Et., A. (2013). Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85years) measured with atlas-based parcellation of MRI. *NeuroImage*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.008

Pike, K. E., Cavuoto, M. G., Li, L., Wright, B. J., & Kinsella, G. J. (2022). Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Neuropsychology Review*, *32*(4), 703-735. https://doi.org/10.1007/s11065-021-09522-3

Pissadaki, E. K., & Bolam, J. P. (2013). The energy cost of action potential propagation in dopamine neurons: Clues to susceptibility in Parkinson's disease. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00013

Plini, E. R. G., O'Hanlon, E., Boyle, R., Sibilia, F., Rikhye, G., Kenney, J., Whelan, R., Melnychuk, M. C., Robertson, I. H., & Dockree, P. M. (2021). Examining the Role of the Noradrenergic Locus Coeruleus for Predicting Attention and Brain Maintenance in Healthy Old Age and Disease: An MRI Structural Study for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Cells*, *10*(7), 1829. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.11.002

Poe, G. R., Foote, S., Eschenko, O., Johansen, J. P., Bouret, S., Aston-Jones, G., Harley, C. W., Manahan-Vaughan, D., Weinshenker, D., Valentino, R., Berridge, C., Chandler, D. J., Waterhouse, B., & Sara, S. J. (2020). Locus coeruleus: A new look at the blue spot. *Nature Reviews Neuroscience*, *21*(11), 644-659. https://doi.org/10.1038/s41583-020-0360-9

Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., de La Sayette, V., Rauchs, G., Salmon, E., Vuilleumier, P., Frison, E., Maillard, A., Vivien, D., Lutz, A., Chételat, G., & Medit-Ageing Research Group. (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *4*(1), 714-723. https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.011

Pollanen, M. S., Onzivua, S., McKeever, P. M., Robertson, J., Mackenzie, I. R., Kovacs, G. G., Olwa, F., Kitara, D. L., & Fong, A. (2023). The spectrum of disease and tau pathology of nodding syndrome in Uganda. *Brain*, *146*(3), 954-967. https://doi.org/10.1093/brain/awac137

Pollanen, M. S., Onzivua, S., Robertson, J., McKeever, P. M., Olawa, F., Kitara, D. L., & Fong, A. (2018). Nodding syndrome in Uganda is a tauopathy. *Acta Neuropathologica*, *136*(5), 691-697. https://doi.org/10.1007/s00401-018-1909-9

Ponnusamy, R., McNerney, M. W., Moghadam, S., & Salehi, A. (2019). Assessing disease-modifying effects of norepinephrine in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Brain Research, Catecholamine Dysregulation in Neurodegenerative Diseases: from molecular mechanisms to circuit dysfunction*, *1702*, 3-11. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.035

Pontifex, C. S., Zaman, M., Fanganiello, R. D., Shutt, T. E., & Pfeffer, G. (2024). Valosin-Containing Protein (VCP): A Review of Its Diverse Molecular Functions and Clinical Phenotypes. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(11), 5633. https://doi.org/10.3390/ijms25115633

Posit team. (2025). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software. *PBC, Boston, MA*. https://doi.org/http://www.posit.co/

Prasad, S., Katta, M. R., Abhishek, S., Sridhar, R., Valisekka, S. S., Hameed, M., Kaur, J., & Walia, N. (2023). Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review. *Disease-a-Month, Recent Advances in Lewy Body Dementia: A Comprehensive Review*, *69*(5), 101441. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101441

Price, J. C., Klunk, W. E., Lopresti, B. J., Lu, X., Hoge, J. A., Ziolko, S. K., Holt, D. P., Meltzer, C. C., DeKosky, S. T., & Mathis, C. A. (2005). Kinetic Modeling of Amyloid Binding in Humans using PET Imaging and Pittsburgh Compound-B. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *25*(11), 1528-1547. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600146

Prigerson, H. G., Maciejewski, P. K., Reynolds, C. F., Bierhals, A. J., Newsom, J. T., Fasiczka, A., Frank, E., Doman, J., & Miller, M. (1995). Inventory of complicated grief: A scale to measure maladaptive symptoms of loss. *Psychiatry Research*, *59*(1), 65-79. https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02757-2

Prinz, P. N., Halter, J., Benedetti, C., & Raskind, M. (1979). Circadian Variation of Plasma Catecholamines in Young and Old Men: Relation to Rapid Eye Movement and Slow Wave Sleep. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *49*(2), 300-304. https://doi.org/10.1210/jcem-49-2-300

Priovoulos, N., Jacobs, H. I. L., Ivanov, D., Uludağ, K., Verhey, F. R. J., & Poser, B. A. (2018). High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T. *NeuroImage*, *168*, 427-436. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.045

Priovoulos, N., van Boxel, S. C. J., Jacobs, H. I. L., Poser, B. A., Uludag, K., Verhey, F. R. J., & Ivanov, D. (2020). Unraveling the contributions to the neuromelanin-MRI contrast. *Brain Structure and Function*, *225*(9), 2757-2774. https://doi.org/10.1007/s00429-020-02153-z

Prokopiou, P. C., Engels-Domínguez, N., Papp, K. V., Scott, M. R., Schultz, A. P., Schneider, C., Farrell, M. E., Buckley, R. F., Quiroz, Y. T., El Fakhri, G., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Jacobs, H. I. L. (2022). Lower novelty-related locus coeruleus function is associated with Aβ-related cognitive decline in clinically healthy individuals. *Nature Communications*, *13*(1), 1571. https://doi.org/10.1038/s41467-022-28986-2

Prokopiou, P. C., Engels-Domínguez, N., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Koops, E. A., Papp, K. V., Marshall, G. A., Normandin, M. D., El Fakhri, G., Rentz, D., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Jacobs, H. I. L. (2023). Association of Novelty-Related Locus Coeruleus Function With Entorhinal Tau Deposition and Memory Decline in Preclinical Alzheimer Disease. *Neurology*, *101*(12), e1206-e1217. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207646

Rabinovici, G. D., Furst, A. J., Alkalay, A., Racine, C. A., O'Neil, J. P., Janabi, M., Baker, S. L., Agarwal, N., Bonasera, S. J., Mormino, E. C., Weiner, M. W., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H. J., Miller, B. L., & Jagust, W. J. (2010). Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain*, *133*(2), 512-528. https://doi.org/10.1093/brain/awp326

Rabinovici, G. D., Selkoe, D. J., Schindler, S. E., Aisen, P., Apostolova, L. G., Atri, A., Greenberg, S. M., Hendrix, S. B., Petersen, R. C., Weiner, M., Salloway, S., & Cummings, J. (2025). Donanemab: Appropriate use recommendations. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *12*(5), 100150. https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100150

Radhakrishnan, D. M., & Goyal, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurology India*, *66*(Suppl 1), S26. https://doi.org/10.4103/0028-3886.226451

Raichle, M. E., Hartman, B. K., Eichling, J. O., & Sharpe, L. G. (1975). Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *72*(9), 3726-3730. https://doi.org/10.1073/pnas.72.9.3726

Rajan, K. B., Wilson, R. S., Weuve, J., Barnes, L. L., & Et., A. (2015). Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology*. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001774

Ramos, B. P., & Arnsten, A. F. T. (2007a). Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics*, *113*(3), 523-536. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.006

Ramos, B. P., & Arnsten, A. F. T. (2007b). Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics*. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.006

Raskind, M. A. (1984). Norepinephrine and MHPG Levels in CSF and Plasma in Alzheimer's Disease. *Archives of General Psychiatry*. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790150033006

Raskind, M. A., Peskind, E. R., Holmes, C., & Goldstein, D. S. (1999). Patterns of cerebrospinal fluid catechols support increased central noradrenergic responsiveness in aging and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00008-6

Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., Gruber, G., & Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *NeuroReport*, *19*(11), 1159-1162. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830867c4

Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676-1689. https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044

Reiber, H. (1994). Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)—A concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, *122*(2), 189-203. https://doi.org/10.1016/0022-510X(94)90298-4

Reifler, B. V., Teri, L., Raskind, M., Veith, R., Barnes, R., White, E., & McLean, P. (1989). Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *The American Journal of Psychiatry*, *146*(1), 45-49. https://doi.org/10.1176/ajp.146.1.45

Reiman, E. M., Uecker, A., Caselli, R. J., Lewis, S., Bandy, D., De Leon, M. J., De Santi, S., Convit, A., Osborne, D., Weaver, A., & Thibodeau, S. N. (1998). Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *44*(2), 288-291. https://doi.org/10.1002/ana.410440226

Reiss, A. B., Arain, H. A., Stecker, M. M., Siegart, N. M., & Et., A. (2018). Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*. https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0063

Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biological Psychiatry*, *46*(9), 1219-1233. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00127-4

Reuter, E.-M., Vieluf, S., Koutsandreou, F., Hübner, L., & Et., A. (2019). A Non-linear Relationship Between Selective Attention and Associated ERP Markers Across the Lifespan. *Frontiers in Psychology*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00030

Reuter-Lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging: Reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology*. https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.016

Reyes, B. A. S. (2025). The Locus Coeruleus: Anatomy, Physiology, and Stress-Related Neuropsychiatric Disorders. *European Journal of Neuroscience*, *61*(7), e70111. https://doi.org/10.1111/ejn.70111

Rhodes, M. G. (2004). Age-Related Differences in Performance on the Wisconsin Card Sorting Test: A Meta-Analytic Review. *Psychology and Aging*. https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.3.482

Rhodes, S., Greene, N. R., & Naveh-Benjamin, M. (2019). Age-related differences in recall and recognition: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*. https://doi.org/10.3758/s13423-019-01649-y

Ridet, J.-L., Rajaofetra, N., Teilhac, J.-R., Geffard, M., & Privat, A. (1993). Evidence for nonsynaptic serotonergic and noradrenergic innervation of the rat dorsal horn and possible involvement of neuron-glia interactions. *Neuroscience*, *52*(1), 143-157. https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90189-M

Riedel, W. J., & Blokland, A. (2015). Declarative Memory. In K. M. Kantak & J. G. Wettstein (Éds.), *Cognitive Enhancement* (p. 215-236). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16522-6_7

Riekkinen, M., Laakso, M. P., Jäkälä, P., & Riekkinen, P. (1999). Clonidine impairs sustained attention and memory in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, *92*(3), 975-982. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00070-6

Riekkinen, P., & Riekkinen, M. (1999). THA Improves Word Priming and Clonidine Enhances Fluency and Working Memory in Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology*, *20*(4), 357-364. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00093-1

Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews*, *14*(1), 19-31. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.04.002

Riga, D., Kooij, K. L., Rademakers, K., Wolterink-Donselaar, I. G., Basak, O., & Meye, F. J. (2025). Neuropeptide Y neurons surrounding the locus coeruleus inhibit noradrenergic system activity to reduce anxiety. *Science Advances*, (11), eadq0011. https://doi.org/10.1126/sciadv.adq001

Riley, E., Cicero, N., Mabry, S. A., Swallow, K. M., Anderson, A. K., & De Rosa, E. (2025). Age-related differences in locus coeruleus intensity across a demographically diverse sample. *Neurobiology of Aging*, *150*, 122-131. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2025.03.005

Riley, E., Cicero, N., Swallow, K., De Rosa, E., & Anderson, A. (2023). Locus coeruleus neuromelanin accumulation and dissipation across the lifespan. *bioRxiv*, 2023.10.17.562814. https://doi.org/10.1101/2023.10.17.562814

Ripamonte, G. C., Fonseca, E. M., Frias, A. T., Patrone, L. G. A., Vilela-Costa, H. H., Silva, K. S. C., Szawka, R. E., Bícego, K. C., Zangrossi, H., Plummer, N. W., Jensen, P., & Gargaglioni, L. H. (2024). Locus coeruleus noradrenaline depletion and its differential impact on CO2-induced panic and hyperventilation in male and female mice. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *134*, 111063. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111063

Roemer-Cassiano, S., Wagner, F., Evangelista, L., Rauchmann, B.-S., Dehsarvi, A., Steward, A., Dewenter, A., Biel, D., Zhu, Z., Pescoller, J., Gross, M., Perneczky, R., Malpetti, M., Ewers, M., Schöll, M., Dichgans, M., Höglinger, G. U., Brendel, M., Jäkel, S., & Franzmeier, N. (2025). Amyloid-associated hyperconnectivity drives tau spread across connected brain regions in Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, *17*(782), eadp2564. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp2564

Roemer-Cassiano, S., Zhang, S., Evangelista, L., Dehsarvi, A., Klonowksi, M., Frontzkowski, L., Rauchmann, B.-S., Steward, A., Dewenter, A., Biel, D., Zhu, Z., Hirsch, F., Pescoller, J., Perneczky, R., Malpetti, M., Palleis, C., Gnörich, J., Schöll, M., Dichgans, M., … Franzmeier, N. (2025). Amyloid-induced neuronal hyperactivity and -metabolism are associated with faster tau accumulation in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, *21*(S2), e099685. https://doi.org/10.1002/alz70856_099685

Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L.-G. (2005). Stability, Growth, and Decline in Adult Life Span Development of Declarative Memory: Cross-Sectional and Longitudinal Data From a Population-Based Study. *Psychology and Aging*. https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3

Room, P., Postema, F., & Korf, J. (1981). Divergent axon collaterals of rat locus coeruleus neurons: Demonstration by of fluorescent double labeling technique. *Brain Research*. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90773-3

Ross, C. A., & Poirier, M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nature Medicine*, *10*(7), S10-S17. https://doi.org/10.1038/nm1066

Ruchinskas, R. (2019). Wechsler adult intelligence scale-4th edition digit span performance in subjective cognitive complaints, amnestic mild cognitive impairment, and probable dementia of the Alzheimer type. *The Clinical Neuropsychologist*. https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1585574

Sadleir, K. R., Kandalepas, P. C., Buggia-Prévot, V., Nicholson, D. A., Thinakaran, G., & Vassar, R. (2016). Presynaptic dystrophic neurites surrounding amyloid plaques are sites of microtubule disruption, BACE1 elevation, and increased Aβ generation in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *132*(2), 235-256. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1558-9

Salat, D. H., Tuch, D. S., Hevelone, N. D., Fischl, B., Corkin, S., Rosas, H. D., & Dale, A. M. (2005). Age-Related Changes in Prefrontal White Matter Measured by Diffusion Tensor Imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1064*(1), 37-49. https://doi.org/10.1196/annals.1340.009

Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annual Review of Psychology*. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190024

Salmon, D. P., Shimamura, A. P., Butters, N., & Smith, S. (1988). Lexical and semantic priming deficits in patients with alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. https://doi.org/10.1080/01688638808408254

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*. https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.3.403

Salthouse, T. A., Fristoe, N. M., Lineweaver, T. T., & Coon, V. E. (1995). Aging of attention: Does the ability to divide decline? *Memory & Cognition*. https://doi.org/10.3758/bf03210557

Salvadó, G., Molinuevo, J. L., Brugulat-Serrat, A., Falcon, C., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Pavia, J., Niñerola-Baizán, A., Perissinotti, A., Lomeña, F., Minguillon, C., Fauria, K., Zetterberg, H., Blennow, K., Gispert, J. D., Camí, J., Cacciaglia, R., Crous-Bou, M., Deulofeu, C., … for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, for the A. S. (2019). Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. *Alzheimer's Research & Therapy*, *11*(1), 27. https://doi.org/10.1186/s13195-019-0478-z

Salzman, G., Kim, J., Horga, G., & Wengler, K. (2021). Standardized Data Acquisition for Neuromelanin-sensitive Magnetic Resonance Imaging of the Substantia Nigra. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (175). https://doi.org/10.3791/62493

Samuraki, M., Matsunari, I., Chen, W.-P., Yajima, K., & Et., A. (2007). Partial volume effect-corrected FDG PET and grey matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. https://doi.org/10.1007/s00259-007-0454-x

Sasaki, M., Shibata, E., Ohtsuka, K., Endoh, J., Kudo, K., Narumi, S., & Sakai, A. (2010). Visual discrimination among patients with depression and schizophrenia and healthy individuals using semiquantitative color-coded fast spin-echo T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*, *52*(2), 83-89. https://doi.org/10.1007/s00234-009-0595-7

Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi, S., Ehara, S., Terayama, Y., & Sakai, A. (2006). Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *NeuroReport*, *17*(11), 1215-1218. https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7

Saternos, H., Hamlett, E. D., Guzman, S., Head, E., Granholm, A.-C., & Ledreux, A. (2024). Unique Pathology in the Locus Coeruleus of Individuals with Down Syndrome. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *101*(2), 541-561. https://doi.org/10.3233/JAD-240043

Satoh, K., Tohyama, M., Yamamoto, K., Sakumoto, T., & Shimizu, N. (1977). Noradrenaline innervation of the spinal cord studied by the horseradish peroxidase method combined with monoamine oxidase staining. *Experimental Brain Research*, *30*(2), 175-186. https://doi.org/10.1007/BF00237249

Saumier, D., & Chertkow, H. (2002). Semantic memory. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *2*(6), 516-522. https://doi.org/10.1007/s11910-002-0039-9

Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. https://doi.org/10.1037/a0021134

Savic, I. (2015). Structural Changes of the Brain in Relation to Occupational Stress. *Cerebral Cortex*, *25*(6), 1554-1564. https://doi.org/10.1093/cercor/bht348

Schienle, A., Ebner, F., & Schäfer, A. (2011). Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *261*(4), 303-307. https://doi.org/10.1007/s00406-010-0147-5

Schindler, S. E., Bollinger, J. G., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., Li, Y., Gordon, B. A., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., Xiong, C., Fagan, A. M., & Bateman, R. J. (2019). High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*, *93*(17), e1647-e1659. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008081

Schlachetzki, J. C., Fiebich, B. L., Haake, E., de Oliveira, A. C., Candelario-Jalil, E., Heneka, M. T., & Hüll, M. (2010). Norepinephrine enhances the LPS-induced expression of COX-2 and secretion of PGE2 in primary rat microglia. *Journal of Neuroinflammation*, 7(1), 2. https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-2

Schneider, C., Priovoulos, N., Prokopiou, P. C., Verhey, F. R., Poser, B. A., Ivanov, D., Sclocco, R., Napadow, V., & Jacobs, H. I. (2025). Locus coeruleus fMRI response to transcutaneous auricular vagus nerve stimulation is coupled to changes in salivary alpha amylase. *Brain Stimulation*, *18*(4), 1205-1207. https://doi.org/10.1016/j.brs.2025.06.014

Schroeter, M. L., Stein, T., Maslowski, N., & Neumann, J. (2009). Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *NeuroImage*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.037

Schwartz, R. H., Yano, A., & Paul, W. E. (1978). Interaction Between Antigen-Presenting Cells and Primed T Lymphocytes. *Immunological Reviews*, *40*(1), 153-180. https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.1978.tb00405.x

Schwarz, J. F. A., Åkerstedt, T., Lindberg, E., Gruber, G., Fischer, H., & Theorell-Haglöw, J. (2017). Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. *Journal of Sleep Research*, *26*(3), 277-287. https://doi.org/10.1111/jsr.12478

Schwarz, L. A., Miyamichi, K., Gao, X. J., Beier, K. T., Weissbourd, B., DeLoach, K. E., Ren, J., Ibanes, S., Malenka, R. C., Kremer, E. J., & Luo, L. (2015). Viral-genetic tracing of the input–output organization of a central noradrenaline circuit. *Nature*, *524*(7563), 88-92. https://doi.org/10.1038/nature14600

Sears, R. M., Fink, A. E., Wigestrand, M. B., Farb, C. R., de Lecea, L., & LeDoux, J. E. (2013). Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(50), 20260-20265. https://doi.org/10.1073/pnas.1320325110

Seeley, W. W. (2019). The Salience Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. *Journal of Neuroscience*, *39*(50), 9878-9882. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019

Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., & Et., A. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *1*(1), a006189-a006189. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189

Shear, M. K., Simon, N., Wall, M., Zisook, S., Neimeyer, R., Duan, N., Reynolds, C., Lebowitz, B., Sung, S., Ghesquiere, A., Gorscak, B., Clayton, P., Ito, M., Nakajima, S., Konishi, T., Melhem, N., Meert, K., Schiff, M., O'Connor, M.-F., … Keshaviah, A. (2011). Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. *Depression and Anxiety*, *28*(2), 103-117. https://doi.org/10.1002/da.20780

Shi, L., Chen, S.-J., Ma, M.-Y., Bao, Y.-P., & Et., A. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.010

Shi, Y., Murzin, A. G., Falcon, B., Epstein, A., Machin, J., Tempest, P., Newell, K. L., Vidal, R., Garringer, H. J., Sahara, N., Higuchi, M., Ghetti, B., Jang, M.-K., Scheres, S. H. W., & Goedert, M. (2021). Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease with PET ligand APN-1607. *Acta Neuropathologica*, *141*(5), 697-708. https://doi.org/10.1007/s00401-021-02294-3

Shi, Y., Zhang, W., Yang, Y., Murzin, A. G., Falcon, B., Kotecha, A., van Beers, M., Tarutani, A., Kametani, F., Garringer, H. J., Vidal, R., Hallinan, G. I., Lashley, T., Saito, Y., Murayama, S., Yoshida, M., Tanaka, H., Kakita, A., Ikeuchi, T., … Scheres, S. H. W. (2021). Structure-based classification of tauopathies. *Nature*, *598*(7880), 359-363. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7

Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Kanbara, Y., Otsuka, K., Ehara, S., & Sakai, A. (2006). Age-related Changes in Locus Ceruleus on Neuromelanin Magnetic Resonance Imaging at 3 Tesla. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, *5*(4), 197-200. https://doi.org/10.2463/mrms.5.197

Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Otsuka, K., Endoh, J., Terayama, Y., & Sakai, A. (2008). Use of Neuromelanin-Sensitive MRI to Distinguish Schizophrenic and Depressive Patients and Healthy Individuals Based on Signal Alterations in the Substantia Nigra and Locus Ceruleus. *Biological Psychiatry, Glutamatergic Mechanisms of Schizophrenia Vulnerability and Treatment*, *64*(5), 401-406. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.021

Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Otsuka, K., & Sakai, A. (2007). Reduced signal of locus ceruleus in depression in quantitative neuromelanin magnetic resonance imaging: *NeuroReport*, *18*(5), 415-418. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328058674a

Shields, L. B. E., Hust, H. S., Cooper, G. E., Kluthe, T., Hart, R. N., Thaliath, A. P., Dennis, B. C., Freeman, S. W., Cain, J. F., Shang, W. Y., Wasz, K. M., Orr, A. T., Shields, C. B., Barve, S. S., & Pugh, K. G. (2026). Lecanemab over a two-year duration: Key insights from a regional specialty medical center. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *13*(3), 100489. https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2026.100489

Shimohama, S., Taniguchi, T., Fujiwara, M., & Kameyama, M. (1986). Biochemical Characterization of α-Adrenergic Receptors in Human Brain and Changes in Alzheimer-Type Dementia. *Journal of Neurochemistry*. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1986.tb00753.x

Shipley, M. T., Fu, L., Ennis, M., Liu, W. L., & Aston-Jones, G. (1996). Dendrites of locus coeruleus neurons extend preferentially into two pericoerulear zones. *The Journal of Comparative Neurology*, *365*(1), 56-68. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960129)365:1%3C56::AID-CNE5%3E3.0.CO;2-I

Shir, D., Corriveau-Lecavalier, N., Noguera, C. B., Barnard, L., Thu, N. T., Botha, H., Duffy, J. R., Clark, H. M., Utianski, R. L., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Murray, M. E., Nguyen, A. T., Ross Reichard, R., Dickson, D. W., Day, G. S., Kremers, W. K., Graff-Radford, N. R., … Graff-Radford, J. (2024). Clinicoradiologic and Neuropathologic Evaluation of Primary Progressive Aphasia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *95*(9), 812-821. https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-332862

Shir, D., & Lachner, C. (2026). Alzheimer's disease: A clinical update on diagnosis and treatment. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, *60*(2), 128-137. https://doi.org/10.5603/pjnns.109190

Sibahi, A., Gandhi, R., Al-Haddad, R., Therriault, J., Pascoal, T., Chamoun, M., Boutin-Miller, K., Tardif, C., Rosa-Neto, P., & Cassidy, C. M. (2023). Characterization of an automated method to segment the human locus coeruleus. *Human Brain Mapping*, *44*(9), 3913-3925. https://doi.org/10.1002/hbm.26324

Simões, R. M., Castro Caldas, A., Grilo, J., Correia, D., Guerreiro, C., Pita Lobo, P., Valadas, A., Fabbri, M., Correia Guedes, L., Coelho, M., Rosa, M. M., Ferreira, J. J., & Reimão, S. (2020). A distinct neuromelanin magnetic resonance imaging pattern in parkinsonian multiple system atrophy. *BMC Neurology*, *20*(1), 432. https://doi.org/10.1186/s12883-020-02007-5

Simon, N. M. (2012). Is Complicated Grief a Post-Loss Stress Disorder? *Depression and Anxiety*, *29*(7), 541-544. https://doi.org/10.1002/da.21979

Simone, P. M., & Baylis, G. C. (1997). Selective attention in a reaching task: Effect of normal aging and alzheimer's disease. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. https://doi.org/10.1037/0096-1523.23.3.595

Simpson, K. l., Waterhouse, B. d., & Lin, R. c. s. (1999). Origin, distribution, and morphology of galaninergic fibers in the rodent trigeminal system. *Journal of Comparative Neurology*, *411*(3), 524-534. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990830)411:3%3C524::AID-CNE13%3E3.0.CO;2-X

Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., Lu, M., Ardayfio, P., Sparks, J., Wessels, A. M., Shcherbinin, S., Wang, H., Monkul Nery, E. S., Collins, E. C., Solomon, P., Salloway, S., Apostolova, L. G., Hansson, O., Ritchie, C., Brooks, D. A., Mintun, M., Skovronsky, D. M., & TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *330*(6), 512-527. https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239

Smallwood, J., Bernhardt, B. C., Leech, R., Bzdok, D., Jefferies, E., & Margulies, D. S. (2021). The default mode network in cognition: A topographical perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, *22*(8), 503-513. https://doi.org/10.1038/s41583-021-00474-4

Smets, N. G., Strijkers, G. J., Vinje, V., & Bakker, E. N. T. P. (2024). Cerebrospinal fluid turnover as a driver of brain clearance. *NMR in Biomedicine*, *37*(7), e5029. https://doi.org/10.1002/nbm.5029

Smiley, J. F., & Mesulam, M.-M. (1999). Cholinergic neurons of the nucleus basalis of Meynert receive cholinergic, catecholaminergic and GABAergic synapses: An electron microscopic investigation in the monkey. *Neuroscience*, *88*(1), 241-255. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00202-4

Smith, K. V., Wild, J., & Ehlers, A. (2024). From loss to disorder: The influence of maladaptive coping on prolonged grief. *Psychiatry Research*, *339*, 116060. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116060

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage, Mathematics in Brain Imaging*, *23*, S208-S219. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051

Song, I., Neal, J., & Lee, T.-H. (2021). Age-Related Intrinsic Functional Connectivity Changes of Locus Coeruleus from Childhood to Older Adults. *Brain Sciences*, *11*, 1485. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/brainsci11111485

Sorel, O., & Pennequin, V. (2008). Aging of the Planning process: The role of executive functioning. *Brain and Cognition*. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.07.006

Sorg, O., & Magistretti, P. (1992). Vasoactive intestinal peptide and noradrenaline exert long-term control on glycogen levels in astrocytes: Blockade by protein synthesis inhibition. *The Journal of Neuroscience*, *12*(12), 4923-4931. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-12-04923.1992

Sorg, O., & Magistretti, P. J. (1991). Characterization of the glycogenolysis elicited by vasoactive intestinal peptide, noradrenaline and adenosine in primary cultures of mouse cerebral cortical astrocytes. *Brain Research*, *563*(1), 227-233. https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91538-C

Soya, S., Shoji, H., Hasegawa, E., Hondo, M., Miyakawa, T., Yanagisawa, M., Mieda, M., & Sakurai, T. (2013). Orexin Receptor-1 in the Locus Coeruleus Plays an Important Role in Cue-Dependent Fear Memory Consolidation. *Journal of Neuroscience*, *33*(36), 14549-14557. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1130-13.2013

Spruyt, L., Mlinarič, T., Dusart, N., Reinartz, M., Van Hulle, M. M., Sunaert, S., Van Laere, K., Dupont, P., & Vandenberghe, R. (2026). The electrophysiological basis of resting-state fMRI hyperconnectivity in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *18*(1), 126. https://doi.org/10.1186/s13195-026-02003-w

Staresina, B. P., Bergmann, T. O., Bonnefond, M., van der Meij, R., & Et., A. (2015). Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*. https://doi.org/10.1038/nn.4119

Staresina, B. P., Niediek, J., Borger, V., Surges, R., & Mormann, F. (2023). How coupled slow oscillations, spindles and ripples coordinate neuronal processing and communication during human sleep. *Nature Neuroscience*, *26*(8), 1429-1437. https://doi.org/10.1038/s41593-023-01381-w

Steele, J. C. (2005). Parkinsonism-dementia complex of Guam. *Movement Disorders*. https://doi.org/10.1002/mds.20547

Strader, C. D., Pickel, V. M., Joh, T. H., Strohsacker, M. W., Shorr, R. G., Lefkowitz, R. J., & Caron, M. G. (1983). Antibodies to the beta-adrenergic receptor: Attenuation of catecholamine-sensitive adenylate cyclase and demonstration of postsynaptic receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *80*(7), 1840-1844. https://doi.org/10.1073/pnas.80.7.1840

Stratmann 2015. (2015). *Precortical Phase of Alzheimer s Disease AD -Related Tau Cytoskeletal Pathology.pdf*. https://doi.org/10.1111/bpa.12289

Strobel, S., Sian-Hulsmann, J., Tappe, D., Jellinger, K., Riederer, P., & Monoranu, C.-M. (2024). Postencephalitic Parkinsonism: Unique Pathological and Clinical Features—Preliminary Data. *Cells*, *13*(18). https://doi.org/10.3390/cells13181511

Su, J. H., Cummings, B. J., & Cotman, C. W. (1998). Plaque biogenesis in brain aging and Alzheimer's disease. II. Progressive transformation and developmental sequence of dystrophic neurites. *Acta Neuropathologica*. https://doi.org/10.1007/s004010050920

Suárez-Pereira, I., Llorca-Torralba, M., Bravo, L., Camarena-Delgado, C., Soriano-Mas, C., & Berrocoso, E. (2022). The Role of the Locus Coeruleus in Pain and Associated Stress-Related Disorders. *Biological Psychiatry, Circuit Mechanisms for Fear and Stress*, *91*(9), 786-797. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.023

Subbarao, K. V., & Hertz, L. (1991). Stimulation of energy metabolism by α-adrenergic agonists in primary cultures of astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, *28*(3), 399-405. https://doi.org/10.1002/jnr.490280312

Sugama, S., Takenouchi, T., Hashimoto, M., Ohata, H., Takenaka, Y., & Kakinuma, Y. (2019). Stress-induced microglial activation occurs through β-adrenergic receptor: Noradrenaline as a key neurotransmitter in microglial activation. *Journal of Neuroinflammation*, *16*(1), 266. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1632-z

Sulzer, D., Bogulavsky, J., Larsen, K. E., Behr, G., Karatekin, E., Kleinman, M. H., Turro, N., Krantz, D., Edwards, R. H., Greene, L. A., & Zecca, L. (2000). Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(22), 11869-11874. https://doi.org/10.1073/pnas.97.22.11869

Sun, J., Ma, J., Gao, L., Wang, J., Zhang, D., Chen, L., Fang, J., Feng, T., & Wu, T. (2023). Disruption of locus coeruleus-related functional networks in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*, *9*(1), 81. https://doi.org/10.1038/s41531-023-00532-x

Sun, Y., Pham, A. N., & Waite, T. D. (2016). Elucidation of the interplay between Fe(II), Fe(III), and dopamine with relevance to iron solubilization and reactive oxygen species generation by catecholamines. *Journal of Neurochemistry*, *137*(6), 955-968. https://doi.org/10.1111/jnc.13615

Swagerman, S. C., de Geus, E. J. C., Kan, K.-J., van Bergen, E., & Et., A. (2016). The Computerized Neurocognitive Battery: Validation, aging effects, and heritability across cognitive domains. *Neuropsychology*. https://doi.org/10.1037/neu0000248

Swanson, L. W. (1975). THE LOCUS COERULEUS: A CYTOARCH1TECTONIC, GOLGI AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY IN THE ALBINO RAT. *Brain Research*, (110), 39-56.

Swift, K. M., Gross, B. A., Frazer, M. A., Bauer, D. S., Clark, K. J. D., Vazey, E. M., Aston-Jones, G., Li, Y., Pickering, A. E., Sara, S. J., & Poe, G. R. (2018). Abnormal Locus Coeruleus Sleep Activity Alters Sleep Signatures of Memory Consolidation and Impairs Place Cell Stability and Spatial Memory. *Current Biology*, *28*(22), 3599-3609.e4. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.09.054

Swinny, J. D., & Valentino, R. J. (2006). Corticotropin-releasing factor promotes growth of brain norepinephrine neuronal processes through Rho GTPase regulators of the actin cytoskeleton in rat. *European Journal of Neuroscience*, *24*(9), 2481-2490. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05129.x

Szidonya, L., & Nickerson, J. P. (2023). Cerebral Amyloid Angiopathy. *Radiologic Clinics of North America*, *61*(3), 551-562. https://doi.org/10.1016/j.rcl.2023.01.009

Szot, P., Leverenz, J. B., Peskind, E. R., Kiyasu, E., & Et., A. (2000). Tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA expression in the locus coeruleus in Alzheimer's disease. *Molecular Brain Research*. https://doi.org/10.1016/s0169-328x(00)00168-6

Szot, P., White, S. S., Greenup, J. L., Leverenz, J. B., & Et., A. (2006). Compensatory Changes in the Noradrenergic Nervous System in the Locus Ceruleus and Hippocampus of Postmortem Subjects with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *The Journal of Neuroscience*. https://doi.org/10.1523/jneurosci.4265-05.2006

Szot, P., White, S. S., Greenup, J. L., Leverenz, J. B., Peskind, E. R., & Raskind, M. A. (2007). Changes in adrenoreceptors in the prefrontal cortex of subjects with dementia: Evidence of compensatory changes. *Neuroscience*, *146*(1), 471-480. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.01.031

Taconnat, L., Raz, N., Toczé, C., Bouazzaoui, B., & Et., A. (2009). Ageing and organisation strategies in free recall: The role of cognitive flexibility. *European Journal of Cognitive Psychology*. https://doi.org/10.1080/09541440802296413

Takahashi, J., Shibata, T., Sasaki, M., Kudo, M., Yanezawa, H., Obara, S., Kudo, K., Ito, K., Yamashita, F., & Terayama, Y. (2015). Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: High-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatrics & Gerontology International*, *15*(3), 334-340. https://doi.org/10.1111/ggi.12280

Takahashi, K., Yamaguchi, S., Kobayashi, S., & Yamamoto, Y. (2005). Effects of Aging on Regional Cerebral Blood Flow Assessed By Using Technetium Tc 99m Hexamethylpropyleneamine Oxime Single-Photon Emission Tomography with 3D Stereotactic Surface Projection Analysis. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, *26*(8), 2005-2009.

Takauchi, S., Yamauchi, S., Morimura, Y., Ohara, K., Morita, Y., Hayashi, S., & Miyoshi, K. (1995). Coexistence of Pick bodies and atypical Lewy bodies in the locus ceruleus neurons of Pick's disease. *Acta Neuropathologica*, *90*(1), 93-100. https://doi.org/10.1007/BF00294465

Tang, Y., Cao, M., Li, Y., Lin, Y., Wu, X., Chen, M., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2023). Altered structural covariance of locus coeruleus in individuals with significant memory concern and patients with mild cognitive impairment. *Cerebral Cortex*, *33*(13), 8523-8533. https://doi.org/10.1093/cercor/bhad137

Taporoski, T. P., Beijamini, F., Alexandria, S., Aaby, D., von Schantz, M., Pereira, A. C., & Knutson, K. L. (2025). Gender differences in the relationship between sleep and age in a Brazilian cohort: The Baependi Heart Study. *Journal of Sleep Research*, *34*(4), e14154. https://doi.org/10.1111/jsr.14154

Taragano, F. E., Lyketsos, C. G., Mangone, C. A., Allegri, R. F., & Comesaña-Diaz, E. (1997). A Double-Blind, Randomized, Fixed-Dose Trial of Fluoxetine vs. Amitriptyline in the Treatment of Major Depression Complicating Alzheimer's Disease. *Psychosomatics*, *38*(3), 246-252. https://doi.org/10.1016/S0033-3182(97)71461-0

Telischak, N. A., Detre, J. A., & Zaharchuk, G. (2015). Arterial spin labeling MRI: Clinical applications in the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *41*(5), 1165-1180. https://doi.org/10.1002/jmri.24751

Teunissen, C. E., Kolster, R., Triana-Baltzer, G., Janelidze, S., Zetterberg, H., & Kolb, H. C. (2025). Plasma p-tau immunoassays in clinical research for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *21*(1), e14397. https://doi.org/10.1002/alz.14397

Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of Aβ-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1791

Theofilas, P., Ehrenberg, A. J., Dunlop, S., Di Lorenzo Alho, A. T., Nguy, A., Leite, R. E. P., Rodriguez, R. D., Mejia, M. B., Suemoto, C. K., Ferretti-Rebustini, R. E. D. L., Polichiso, L., Nascimento, C. F., Seeley, W. W., Nitrini, R., Pasqualucci, C. A., Jacob Filho, W., Rueb, U., Neuhaus, J., Heinsen, H., & Grinberg, L. T. (2017). Locus coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer's disease progression: A stereological study in human postmortem brains with potential implication for early-stage biomarker discovery. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *13*(3), 236-246. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2362

Thomas, K. R., Bangen, K. J., Weigand, A. J., Edmonds, E. C., Wong, C. G., Cooper, S., Delano-Wood, L., & Bondi, M. W. (2020). Objective subtle cognitive difficulties predict future amyloid accumulation and neurodegeneration. *Neurology*, *94*(4), E397-E406. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008838

Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., & Et., A. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*. https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011

Thompson, R. R., Holman, E. A., & Silver, R. C. (2020). Worst Life Events and Media Exposure to Terrorism in a Nationally Representative U.S. Sample. *Journal of Traumatic Stress*, *33*(6), 984-993. https://doi.org/10.1002/jts.22534

Thürer, B., Weber, F. D., Born, J., & Stein, T. (2018). Variable training but not sleep improves consolidation of motor adaptation. *Scientific Reports*. https://doi.org/10.1038/s41598-018-34225-w

Tohgi, H., Ueno, M., Abe, T., Takahashi, S., & Nozaki, Y. (1992). Concentration of monoamines and their metabolites in the cerebrospinal fluid from patients with senile dementia of the Alzheimer type and vascular dementia of the Binswanger type. *Journal of Neural Transmission - Parkinson's Disease and Dementia Section*, *4*(1), 69-77. https://doi.org/10.1007/BF02257623

Tomassini, A., Hezemans, F. H., Ye, R., Tsvetanov, K. A., Wolpe, N., & Rowe, J. B. (2022). Prefrontal Cortical Connectivity Mediates Locus Coeruleus Noradrenergic Regulation of Inhibitory Control in Older Adults. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *42*(16), 3484-3493. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1361-21.2022

Tomlinson, B. E., Irving, D., & Blessed, G. (1981). Cell loss in the locus coeruleus in senile dementia of Alzheimer type. *Journal of the Neurological Sciences*, *49*(3), 419-428. https://doi.org/10.1016/0022-510X(81)90031-9

Tomonaga, M. (1983). Neuropathology of the locus ceruleus: A semi-quantitative study. *Journal of Neurology*, *230*(4), 231-240. https://doi.org/10.1007/BF00313699

Tona, K.-D., Keuken, M. C., de Rover, M., Lakke, E., Forstmann, B. U., Nieuwenhuis, S., & van Osch, M. J. P. (2017). In vivo visualization of the locus coeruleus in humans: Quantifying the test–retest reliability. *Brain Structure and Function*, *222*(9), 4203-4217. https://doi.org/10.1007/s00429-017-1464-5

Tóth-Fáber, E., Nemeth, D., & Janacsek, K. (2023). Lifespan developmental invariance in memory consolidation: Evidence from procedural memory. *PNAS Nexus*, *2*(3), pgad037. https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad037

Toussay, X., Basu, K., Lacoste, B., & Hamel, E. (2013). Locus Coeruleus Stimulation Recruits a Broad Cortical Neuronal Network and Increases Cortical Perfusion. *Journal of Neuroscience*, *33*(8), 3390-3401. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3346-12.2013

Treitz, F. H., Heyder, K., & Daum, I. (2007). Differential Course of Executive Control Changes During Normal Aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. https://doi.org/10.1080/13825580600678442

Treml, J., Linde, K., Engel, C., Glaesmer, H., Hinz, A., Luck, T., Riedel-Heller, S., Sander, C., & Kersting, A. (2022). Loss and grief in elderly people: Results from the LIFE-Adult-Study. *Death Studies*, *46*(7), 1621-1630. https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1824203

Trujillo, P., Aumann, M. A., & Claassen, D. O. (2023). Neuromelanin-sensitive MRI as a promising biomarker of catecholamine function. *Brain*, *147*(2), 337-351. https://doi.org/10.1093/brain/awad300

Trujillo, P., Petersen, K. J., Cronin, M. J., Lin, Y.-C., Kang, H., Donahue, M. J., Smith, S. A., & Claassen, D. O. (2019). Quantitative magnetization transfer imaging of the human locus coeruleus. *NeuroImage*, *200*, 191-198. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.049

Tsuchiya, K., Nakayama, H., Iritani, S., Arai, T., Niizato, K., Haga, C., Matsushita, M., & Ikeda, K. (2002). Distribution of basal ganglia lesions in diffuse neurofibrillary tangles with calcification: A clinicopathological study of five autopsy cases. *Acta Neuropathologica*. https://doi.org/10.1007/s00401-001-0501-9

Tsukahara, T., Taniguchi, T., Shimohama, S., Fujiwara, M., & Handa, H. (1986). Characterization of beta adrenergic receptors in human cerebral arteries and alteration of the receptors after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, *17*(2), 202-207. https://doi.org/10.1161/01.str.17.2.202

Tulving, E. (2005). Episodic Memory and Autonoesis: Uniquely Human? In H. S. Terrace & J. Metcalfe (Éds.), *The Missing Link in Cognition: Origins of self-reflective consciousness* (p. 0). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195161564.003.0001

Turker, H. B., Riley, E., Luh, W.-M., Colcombe, S. J., & Swallow, K. M. (2021). Estimates of locus coeruleus function with functional magnetic resonance imaging are influenced by localization approaches and the use of multi-echo data. *NeuroImage*, *236*, 118047. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118047

Uddin, L. Q., Yeo, B. T. T., & Spreng, R. N. (2019). Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain networks. *Brain topography*, *32*(6), 926-942. https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6

Ujma, P. P. (2024). Meta-analytic evidence suggests no correlation between sleep spindles and memory. *Neuropsychologia*, *198*, 108886. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2024.108886

Ukai, K., & Kosaka, K. (2016). Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (Kosaka–Shibayama disease) in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *70*(3), 131-140. https://doi.org/10.1111/pcn.12334

Ul Haq, R., Liotta, A., Kovacs, R., Rösler, A., Jarosch, M. j., Heinemann, U., & Behrens, C. j. (2012). Adrenergic modulation of sharp wave-ripple activity in rat hippocampal slices. *Hippocampus*, *22*(3), 516-533. https://doi.org/10.1002/hipo.20918

Valentino, R. J., Page, M., Van Bockstaele, E., & Aston-Jones, G. (1992). Corticotropin-releasing factor innervation of the locus coeruleus region: Distribution of fibers and sources of input. *Neuroscience*, *48*(3), 689-705. https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90412-U

Vallesi, A., Tronelli, V., Lomi, F., & Pezzetta, R. (2021). Age differences in sustained attention tasks: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, *28*(6), 1755-1775. https://doi.org/10.3758/s13423-021-01908-x

Van Egroo, M., Koshmanova, E., Vandewalle, G., & Jacobs, H. I. L. (2022). Importance of the locus coeruleus-norepinephrine system in sleep-wake regulation: Implications for aging and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine Reviews*, *62*, 101592. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101592

Van Egroo, M., Riphagen, J. M., Ashton, N. J., Janelidze, S., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Yang, H.-S., Bennett, D. A., Blennow, K., Hansson, O., Zetterberg, H., & Jacobs, H. I. L. (2023). Ultra-high field imaging, plasma markers and autopsy data uncover a specific rostral locus coeruleus vulnerability to hyperphosphorylated tau. *Molecular Psychiatry*, *28*(6), 2412-2422. https://doi.org/10.1038/s41380-023-02041-y

Van Egroo, M., Van Hooren, R. W. E., & Jacobs, H. I. L. (2021). Associations between locus coeruleus integrity and nocturnal awakenings in the context of Alzheimer's disease plasma biomarkers: A 7T MRI study. *Alzheimer's Research & Therapy*, *13*(1), 159. https://doi.org/10.1186/s13195-021-00902-8

Vanhoutte, M., Landeau, B., Sherif, S., de la Sayette, V., & Et., A. (2021). Evaluation of the early-phase [18F]AV45 PET as an optimal surrogate of [18F]FDG PET in ageing and Alzheimer's clinical syndrome. *NeuroImage: Clinical*. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102750

Varga, A., Riley-DiPaolo, A., & Enjem, S. (2026). Locus coeruleus pathology mediates breathing dysfunction and sleep disruption in a mouse model of prodromal Parkinson's disease. *Physiology*, *41*(S1), 2301281. https://doi.org/10.1152/physiol.2026.41.S1.2301281

Varga, A. W., Ducca, E. L., Kishi, A., Fischer, E., & Et., A. (2016). Effects of aging on slow-wave sleep dynamics and human spatial navigational memory consolidation. *Neurobiology of Aging*. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.008

Vargas-Caballero, M., Warming, H., Walker, R., Holmes, C., Cruickshank, G., & Patel, B. (2022). Vagus Nerve Stimulation as a Potential Therapy in Early Alzheimer's Disease: A Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.866434

Venet, L., Pati, S., Feldman, M. D., Nasrallah, M. P., Yushkevich, P., & Bakas, S. (2021). Accurate and Robust Alignment of Differently Stained Histologic Images Based on Greedy Diffeomorphic Registration. *Applied Sciences*, *11*(4), 1892. https://doi.org/10.3390/app11041892

Veréb, D., Mijalkov, M., Canal-Garcia, A., Chang, Y.-W., Gomez-Ruiz, E., Gerboles, B. Z., Kivipelto, M., Svenningsson, P., Zetterberg, H., Volpe, G., Betts, M., Jacobs, H. I., & Pereira, J. B. (2023). Age-related differences in the functional topography of the locus coeruleus and their implications for cognitive and affective functions. *eLife*, *12*, RP87188. https://doi.org/10.7554/eLife.87188

Verma, M., & Howard, R. J. (2012). Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: A review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. https://doi.org/10.1002/gps.3766

Vidal, J. P., Myall, D. J., Pariente, J., Pitcher, T. L., Roberts, R. P., Cawston, E. E., Le Heron, C., Anderson, T. J., Morgan, C. A., Melzer, T. R., Kirk, I. J., Tippett, L. J., Péran, P., & Dalrymple-Alford, J. C. (2026). Thalamic nuclei insights into Alzheimer's disease. *bioRxiv*, 2026.05.26.728015. https://doi.org/10.64898/2026.05.26.728015

Vijayashankar, N., & Brody, H. (1979). A Quantitative Study of the Pigmented Neurons in the Nuclei Locus Coeruleus and Subcoeruleus in Man as Related to Aging. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. https://doi.org/10.1097/00005072-197909000-00004

Villain, N., Planche, V., Garnier-Crussard, A., & Wallon, D. (2025). Lecanemab in France: The Times They Are a-Changin'? *Revue Neurologique*, *181*(10), 951-954. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2025.10.002

Vogel, J. W., Young, A. L., Oxtoby, N. P., Smith, R., Ossenkoppele, R., Strandberg, O. T., La Joie, R., Aksman, L. M., Grothe, M. J., Iturria-Medina, Y., Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Rabinovici, G. D., Alexander, D. C., Lyoo, C. H., Evans, A. C., & Hansson, O. (2021). Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, *27*(5), 871-881. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01309-6

Vrillon, A., Götze, K., Dumurgier, J., Cognat, E., Hourrègue, C., Munoz-Musat, E., Decaix, T., Hugon, J., Estrada, J., Sebbagh, M., Bouaziz-Amar, É., Lilamand, M., & Paquet, C. (2026). Eligibility for lecanemab treatment in a French memory clinic setting. *Journal of Neurology*, *273*(4), 228. https://doi.org/10.1007/s00415-026-13760-x

Wagner-Altendorf, T. A., Fischer, B., & Roeper, J. (2019). Axonal projection-specific differences in somatodendritic α2 autoreceptor function in locus coeruleus neurons. *European Journal of Neuroscience*, *50*(11), 3772-3785. https://doi.org/10.1111/ejn.14553

Wakamatsu, K., Tabuchi, K., Ojika, M., Zucca, F. A., Zecca, L., & Ito, S. (2015). Norepinephrine and its metabolites are involved in the synthesis of neuromelanin derived from the locus coeruleus. *Journal of Neurochemistry*, *135*(4), 768-776. https://doi.org/10.1111/jnc.13237

Wallingford, A., & Junn, C. (2024). Chronic Traumatic Encephalopathy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, *35*(3), 607-618. https://doi.org/10.1016/j.pmr.2024.02.011

Wallukat, G. (2002). The β-Adrenergic Receptors. *Herz*, *27*(7), 683-690. https://doi.org/10.1007/s00059-002-2434-z

Wang, H., Das, S. R., Suh, J. W., Altinay, M., Pluta, J., Craige, C., Avants, B., & Yushkevich, P. A. (2011). A learning-based wrapper method to correct systematic errors in automatic image segmentation: Consistently improved performance in hippocampus, cortex and brain segmentation. *NeuroImage*, *55*(3), 968-985. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.006

Wang, H., Suh, J. W., Das, S. R., Pluta, J. B., Craige, C., & Yushkevich, P. A. (2013). Multi-Atlas Segmentation with Joint Label Fusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, *35*(3), 611-623. https://doi.org/10.1109/TPAMI.2012.143

Wang, J., Huang, Z., Li, Y., Ye, F., Wang, C., Zhang, Y., Cheng, X., Fei, G., Liu, K., Zeng, M., Zhong, C., & Jin, L. (2019). Neuromelanin-sensitive MRI of the substantia nigra: An imaging biomarker to differentiate essential tremor from tremor-dominant Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *58*, 3-8. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.07.007

Wang, Q., Oyarzabal, E. A., Song, S., Wilson, B., Santos, J. H., & Hong, J.-S. (2020). Locus coeruleus neurons are most sensitive to chronic neuroinflammation-induced neurodegeneration. *Brain, behavior, and immunity*, *87*, 359-368. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.01.003

Wang, S., Zheng, X., Huang, J., Liu, J., Li, C., & Shang, H. (2024). Sleep characteristics and risk of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Neurology*, *271*(7), 3782-3793. https://doi.org/10.1007/s00415-024-12380-7

Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(1), 22-35. https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1

Wang, Z.-M., Grinevich, V., Meeker, W. R., Zhang, J., Messi, M. L., Budygin, E., & Delbono, O. (2025). Early signs of neuron autonomous and non-autonomous hyperexcitability in locus coeruleus noradrenergic neurons of a mouse model of tauopathy and Alzheimer's disease. *Acta Physiologica*, *241*(4), e70022. https://doi.org/10.1111/apha.70022

Watanabe, R., Papatriantafyllou, J. D., Maeda, K., Aguirre, G. K., Ando, M., Benoit, B., Grossman, M., Irwin, D. J., Kim, B., Massimo, L., McMillan, C. T., Papageorgiou, S. G., Phillips, J. S., Shiraishi, T., Sugihara, Y., Suh, E., Takashima, H., Toro, C., Van Deerlin, V. M., … Lee, E. B. (2025). Clinicopathological characterization of vacuolar tauopathy associated with VCP D395G. *Alzheimer's & Dementia*, *21*(7), e70427. https://doi.org/10.1002/alz.70427

Watanabe, T., Tan, Z., Wang, X., Martinez-Hernandez, A., & Frahm, J. (2019). Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. *Brain Structure and Function*, *224*(4), 1609-1625. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01858-0

Wearn, A., Onuska, K. M., Shanks, H. R. C., Gaurav, R., Lehéricy, S., Baracchini, G., Hughes, C., Tremblay-Mercier, J., Narayanan, S., Breitner, J., Poirier, J., Schmitz, T. W., Turner, G. R., Spreng, R. N., & Group, the P.-A. R. (2025). *Locus coeruleus degeneration is associated with cortical tau deposition and cognitive decline in older adults at familial risk of Alzheimer's disease* (p. 2025.12.02.691923). bioRxiv. https://doi.org/10.64898/2025.12.02.691923

Wecker, N. S., Kramer, J. H., Hallam, B. J., & Delis, D. C. (2005). Mental Flexibility: Age Effects on Switching. *Neuropsychology*. https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.3.345

Wei, P. (2023). Ultra-Early Screening of Cognitive Decline Due to Alzheimer's Pathology. *Biomedicines*, *11*(5), 1423. https://doi.org/10.3390/biomedicines11051423

Weng, Y.-Y., Lei, X., & Yu, J. (2020). Sleep spindle abnormalities related to Alzheimer's disease: A systematic mini-review. *Sleep Medicine*, *75*, 37-44. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.044

Wengler, K., Cassidy, C., van der Pluijm, M., Weinstein, J. J., Abi-Dargham, A., van de Giessen, E., & Horga, G. (2021). Cross-Scanner Harmonization of Neuromelanin-Sensitive MRI for Multisite Studies. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, *54*(4), 1189-1199. https://doi.org/10.1002/jmri.27679

Werth, E., Achermann, P., Dijk, D.-J., & Borbély, A. A. (1997). Spindle frequency activity in the sleep EEG: Individual differences and topographical distribution. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00070-9

Westerberg, C. E., Mander, B. A., Florczak, S. M., Weintraub, S., & Et., A. (2012). Concurrent Impairments in Sleep and Memory in Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*. https://doi.org/10.1017/s135561771200001x

Whiting, W. L., & Smith, A. D. (1997). Differential age-related processing limitations in recall and recognition tasks. *Psychology and Aging*. https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.2.216

Whitwell, J. L. (2010). Progression of Atrophy in Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Neurotoxicity Research*. https://doi.org/10.1007/s12640-010-9175-1

Whitwell, J. L., Dickson, D. W., Murray, M. E., Weigand, S. D., & Et., A. (2012). Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: A case-control study. *The Lancet Neurology*. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70200-4

Whitwell, J. L., Josephs, K. A., Murray, M. E., Kantarci, K., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Vemuri, P., Senjem, M. L., Parisi, J. E., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., Dickson, D. W., & Jack, C. R. (2008). MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy. *Neurology*, *71*(10), 743-749. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324924.91351.7d

Wijdan, S. A., Bokhari, S. M. N. A., Alvares, J., & Latif, V. (2025). The role of interleukin-1 beta in inflammation and the potential of immune-targeted therapies. *Pharmacological Research - Reports*, *3*, 100027. https://doi.org/10.1016/j.prerep.2025.100027

Williams, B. R., Sawyer Baker, P., Allman, R. M., & Roseman, J. M. (2007). Bereavement Among African American and White Older Adults. *Journal of Aging and Health*. https://doi.org/10.1177/0898264307299301

Wise, E. A., Rosenberg, P. B., Lyketsos, C. G., & Leoutsakos, J.-M. (2019). Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.006

Wolff, S. D., & Balaban, R. S. (1989). Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*, *10*(1), 135-144. https://doi.org/10.1002/mrm.1910100113

Wong, G. H. W., Bartlett, P. F., Clark-Lewis, I., McKimm-Breschkin, J. L., & Et., A. (1984). Interferon-γ induces the expression of H-2 and Ia antigens on brain cells. *Journal of Neuroimmunology*. https://doi.org/10.1016/s0165-5728(84)80026-0

World Health Organization. (2025). *Dementia*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

Xiao, B., Zhou, Z., Chao, Y., & Tan, E.-K. (2025). Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Neurologic Clinics*, *43*(2), 185-207. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2024.12.003

Xie, L., Wisse, L. E. M., Pluta, J., de Flores, R., Piskin, V., Manjón, J. V., Wang, H., Das, S. R., Ding, S.-L., Wolk, D. A., Yushkevich, P. A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Automated segmentation of medial temporal lobe subregions on in vivo T1-weighted MRI in early stages of Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, *40*(12), 3431-3451. https://doi.org/10.1002/hbm.24607

Xu, Z.-Q. D., Shi, T.-J. S., & Hökfelt, T. (1998). Galanin/GMAP- and NPY-like immunoreactivities in locus coeruleus and noradrenergic nerve terminals in the hippocampal formation and cortex with notes on the galanin-R1 and -R2 receptors. *Journal of Comparative Neurology*, *392*(2), 227-251. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980309)392:2%3C227::AID-CNE6%3E3.0.CO;2-4

Yamaguchi, N., Mimura, K., & Okada, S. (2019). GABAB receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate β-adrenoceptor-induced elevations of plasma noradrenaline in rats. *European Journal of Pharmacology*, *848*, 88-95. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.029

Yamazaki, M., Arai, Y., Baba, M., Iwatsubo, T., Mori, O., Katayama, Y., & Oyanagi, K. (2000). α-Synuclein Inclusions in Amygdala in the Brains of Patients with the Parkinsonism-Dementia Complex of Guam. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *59*(7), 585-591. https://doi.org/10.1093/jnen/59.7.585

Ye, R., Rua, C., O'Callaghan, C., Jones, P. S., Hezemans, F. H., Kaalund, S. S., Tsvetanov, K. A., Rodgers, C. T., Williams, G., Passamonti, L., & Rowe, J. B. (2021). An in vivo probabilistic atlas of the human locus coeruleus at ultra-high field. *NeuroImage*, *225*, 117487. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117487

Yokoo, H., Kobayashi, H., Minami, S., Shiraishi, S., & Et., A. (2000). A1-Adrenergic receptor subtypes in rat cerebral microvessels. *Brain Research*. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02616-0

Yuan, Y., Zhu, Y., Song, Y., Zhao, Y., Yan, X., Chen, W., Li, M., Gong, J., Mu, K., Wang, J., Zhang, H., & Chen, Z. (2018). Morphological and Functional Changes of Locus Coeruleus in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Animal Models. *Neuroscience*, *372*, 141-153. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.12.044

Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, *31*(3), 1116-1128. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015

Yushkevich, P. A., Pluta, J. B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E. C., Mancuso, L., Kliot, D., Das, S. R., & Wolk, D. A. (2015). Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, *36*(1), 258-287. https://doi.org/10.1002/hbm.22627

Zarow, C., Lyness, S. A., Mortimer, J. A., & Chui, H. C. (2003). Neuronal Loss Is Greater in the Locus Coeruleus Than Nucleus Basalis and Substantia Nigra in Alzheimer and Parkinson Diseases. *Archives of Neurology*, *60*(3), 337-341. https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.337

Zecca, L., Bellei, C., Costi, P., Albertini, A., Monzani, E., Casella, L., Gallorini, M., Bergamaschi, L., Moscatelli, A., Turro, N. J., Eisner, M., Crippa, P. R., Ito, S., Wakamatsu, K., Bush, W. D., Ward, W. C., Simon, J. D., & Zucca, F. A. (2008). New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(45), 17567-17572. https://doi.org/10.1073/pnas.0808768105

Zecca, L., Shima, T., Stroppolo, A., Goj, C., & Et., A. (1996). Interaction of neuromelanin and iron in substantia nigra and other areas of human brain. *Neuroscience*. https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00047-4

Zecca, L., Stroppolo, A., Gatti, A., Tampellini, D., Toscani, M., Gallorini, M., Giaveri, G., Arosio, P., Santambrogio, P., Fariello, R. G., Karatekin, E., Kleinman, M. H., Turro, N., Hornykiewicz, O., & Zucca, F. A. (2004). The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(26), 9843-9848. https://doi.org/10.1073/pnas.0403495101

Zhang, F., Gannon, M., Chen, Y., Yan, S., Zhang, S., Feng, W., Tao, J., Sha, B., Liu, Z., Saito, T., Saido, T., Keene, C. D., Jiao, K., Roberson, E. D., Xu, H., & Wang, Q. (2020). β-amyloid redirects norepinephrine signaling to activate the pathogenic GSK3β/tau cascade. *Science Translational Medicine*, *12*(526), eaay6931. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay6931

Zhang, H., Cao, Y., Ma, L., Wei, Y., & Li, H. (2021). Possible Mechanisms of Tau Spread and Toxicity in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*, 707268. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.707268

Zhang, W., Phillips, K., Wielgus, A. R., Liu, J., Albertini, A., Zucca, F. A., Faust, R., Qian, S. Y., Miller, D. S., Chignell, C. F., Wilson, B., Jackson-Lewis, V., Przedborski, S., Joset, D., Loike, J., Hong, J.-S., Sulzer, D., & Zecca, L. (2011). Neuromelanin Activates Microglia and Induces Degeneration of Dopaminergic Neurons: Implications for Progression of Parkinson's Disease. *Neurotoxicity Research*, *19*(1), 63-72. https://doi.org/10.1007/s12640-009-9140-z

Zhang, Y., Ren, R., Yang, L., Zhang, H., Shi, Y., Okhravi, H. R., Vitiello, M. V., Sanford, L. D., & Tang, X. (2022). Sleep in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Translational Psychiatry*, *12*(1), 136. https://doi.org/10.1038/s41398-022-01897-y

Zheng, H., Sun, H., Cai, Q., & Tai, H.-C. (2024). The Enigma of Tau Protein Aggregation: Mechanistic Insights and Future Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(9). https://doi.org/10.3390/ijms25094969

Zhong, X., Wang, Q., Yang, M., Lin, G., Yao, K., Wu, Z., Xu, D., Zhou, H., Chen, B., Shi, H., Zhang, M., Shi, X., Zeng, Y., Lao, J., Liang, S., Li, J., Liu, Q., Liu, H., Chen, Y., … Ning, Y. (2025). Plasma p-tau217 and p-tau217/Aβ1-42 are effective biomarkers for identifying CSF- and PET imaging-diagnosed Alzheimer's disease: Insights for research and clinical practice. *Alzheimer's & Dementia*, *21*(2), e14536. https://doi.org/10.1002/alz.14536

Zhou, H.-X., Chen, X., Shen, Y.-Q., Li, L., Chen, N.-X., Zhu, Z.-C., Castellanos, F. X., & Yan, C.-G. (2020). Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage*, *206*, 116287. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116287

Zhu, Y., Fenik, P., Zhan, G., Xin, R., & Veasey, S. C. (2015). Degeneration in Arousal Neurons in Chronic Sleep Disruption Modeling Sleep Apnea. *Frontiers in Neurology*, *6*, 109. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00109

Zhunussova, A., Loane, C., Kurt, E., Femminella, G. D., Lenzoni, S., Duckett, M., Callaghan, M. F., Weiskopf, N., Dolan, R. J., Howard, R., Düzel, E., & Hämmerer, D. (2026). Pupil dilation as a marker of attention/effort in aging and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, *22*(3), e71180. https://doi.org/10.1002/alz.71180

Zitnik, G. A. (2016). Control of arousal through neuropeptide afferents of the locus coeruleus. *Brain Research, New Evidence for Heterogeneous Organization and Actions of the Central Noradrenergic Transmitter System*, *1641*, 338-350. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.010

Zou, Q.-H., Zhu, C.-Z., Yang, Y., Zuo, X.-N., Long, X.-Y., Cao, Q.-J., Wang, Y.-F., & Zang, Y.-F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. *Journal of Neuroscience Methods*, *172*(1), 137-141. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.012

Zucca, F. A., Bellei, C., Giannelli, S., Terreni, M. R., Gallorini, M., Rizzio, E., Pezzoli, G., Albertini, A., & Zecca, L. (2006). Neuromelanin and iron in human locus coeruleus and substantia nigra during aging: Consequences for neuronal vulnerability. *Journal of Neural Transmission*, *113*(6), 757-767. https://doi.org/10.1007/s00702-006-0453-2

Zucca, F. A., Vanna, R., Cupaioli, F. A., Bellei, C., De Palma, A., Di Silvestre, D., Mauri, P., Grassi, S., Prinetti, A., Casella, L., Sulzer, D., & Zecca, L. (2018). Neuromelanin organelles are specialized autolysosomes that accumulate undegraded proteins and lipids in aging human brain and are likely involved in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, *4*(1), 17. https://doi.org/10.1038/s41531-018-0050-8

Zuend, M., Saab, A. S., Wyss, M. T., Ferrari, K. D., & Et., A. (2020). Arousal-induced cortical activity triggers lactate release from astrocytes. *Nature Metabolism*. https://doi.org/10.1038/s42255-020-0170-4

Zweig, R. M., Ross, C. A., Hedreen, J. C., Steele, C., Cardillo, J. E., Whitehouse, P. J., Folstein, M. F., & Price, D. L. (1988). The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *24*(2), 233-242. https://doi.org/10.1002/ana.410240210

ANNEXES

1. *Fully automated segmentation of the locus coeruleus: application to assess the effects of age, sex and education (preprint)*

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint **(which was not certified by peer review)** is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Fully automated segmentation of the locus coeruleus: application to assess the effects of age, sex and education

Robin de Flores[1], Tao Blanchard[1*], Emilie Foyard[1*], Mikaël Naveau[2], Nicolas Delcroix[2], Léa Chauveau[1], Brigitte Landeau[1], Denis Vivien[1], Paul A. Yushkevich[3] and Gaël Chételat[1], on behalf of the Medit-Ageing research group

[1]INSERM UMR-S U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Caen-Normandie University, GIP CYCERON, Caen, France

[2]UAR3408 - US50 CYCERON, Caen-Normandie University, CNRS, INSERM, CEA, GIP CYCERON, Caen, France

[3]Department of Radiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

***Contributed equally to this work**

Corresponding author at:

Robin de Flores

Inserm U1237-PhIND, GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074, Caen cedex 5, France.

E-mail address: deflores@cyceron.fr

NOTE: This preprint reports new research that has not been certified by peer review and should not be used to guide clinical practice.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Abstract

Background: Locus coeruleus (LC) imaging using neuromelanin-sensitive (NM) MRI sequences is a promising biomarker for detecting early Alzheimer's Disease (AD) and Parkinson's Disease (PD). Although semi or fully automatic approaches have been developed to estimate LC integrity by measuring its intensity, these techniques most often rely on a single template built in a standardized space and/or depend on a number of voxels to be accounted that is defined a priori. Thus, these algorithms make it impossible to perform direct volumetric analyses and do not properly account for inter-individual anatomical variability. To fill this gap, our aim was to develop a new multi-atlas fully automated segmentation method using the *Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields* (ASHS) software. A second aim was to investigate the effects of age, sex and education on LC intensity and volume.

Method: We used cross-sectional data from 101 cognitively unimpaired older adults (mean age: 73.8±6.6 years; mean education: 13.2±3.0 years; 58 women, 43 men) from the Age-Well randomized controlled trial for whom high-resolution NM-MRI (T1-w with magnetization transfer; 0.3x0.3x0.75mm^3) and standard T1-w MRI (1x1x1mm^3) were available. The LC were manually segmented in 30 randomly selected participants on NM-MRI, and the standard T1-w MRI, NM-MRI and bilateral segmentations were fed into the ASHS training pipeline to generate a new atlas (ASHS-LC). ASHS-LC was applied to the 71 remaining subjects to segment the LC and we assessed the effects of age, sex and education on both i) LC intensity (normalized by the intensity of the pons) and ii) LC volume (normalized by the total intracranial volume).

Result: Five-fold cross-validation experiments revealed high accuracy of the automatic segmentation relative to manual segmentation (Dice coefficient 0,83±0,04). ICCs demonstrated excellent reliability for intensity (ICC = 0.99), whereas reliability for volume was lower (ICC = 0.43). LC intensity was significantly higher in women than in men (Cohen's d = 0.94, $p < 0.001$) while no associations with age ($\beta = -0.0002$, $p = 0.98$) or education ($\beta = 0.11$, $p = 0.37$) were found. In contrast, LC volume was not different between men and women (Cohen's d = 0.10, $p = 0.55$) but was significantly negatively associated with age ($\beta = -0.25$, $p = 0.04$) and education ($\beta = -0.27$, $p = 0.04$). Lastly, LC intensity and volume were not statistically correlated, neither using manual segmentation (atlas set: $\beta = 0.05$, $p = 0.78$) nor ASHS segmentation (atlas set: $\beta = 0.11$, $p = 0.57$; analysis set: $\beta = -0.07$, $p = 0.55$).

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Conclusion: Overall, this new method allows to automatically and accurately segment the LC and offers the opportunity to measure its integrity both in terms of intensity and volume. This is of importance since these two metrics may offer complementary insights into LC integrity, as evidenced by the differing influences of demographic factors on LC intensity and volume.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

1. Introduction

The locus coeruleus (LC) is a small (12–17 mm long and 2.5 mm wide) cylindrical nucleus located in the brainstem, serving as the principal site for the synthesis and release of norepinephrine (Fernandes et al., 2012; German et al., 1988; Poe et al., 2020). This pair of nuclei projects extensively throughout the brain and plays a crucial role in a myriad of functions including attention, stress responses, anxiety, neuroinflammation, arousal, sleep–wake cycle and memory (David and Malhotra, 2022; James et al., 2021; Morris et al., 2020; Poe et al., 2020; Van Egroo et al., 2022). Importantly, impairment of the LC has been linked to a range of neurological and psychiatric conditions, such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and mood disorders (Chen et al., 2022; Gesi et al., 2000; Matchett et al., 2021; Poe et al., 2020). For instance, histopathological studies have described the presence of neurofibrillary tangles (NFTs) - a hallmark lesion of AD - in the LC at very early stages of the disease, preceding their accumulation in cortical regions (Attems et al., 2007; Braak et al., 2011; Duyckaerts et al., 2009; Grudzien et al., 2007). In addition, a study reported neuronal loss in the LC of around 30% in patients with mild cognitive impairment (MCI) and 55% in patients with AD dementia, and the number of neurons correlated significantly with cognitive performances (episodic memory, working memory, visuo-spatial ability) measured ante-mortem (Kelly et al., 2017).

All these observations stressed the need to measure LC integrity *in vivo* in humans and recent technical developments in MRI offered this opportunity. More precisely, neuromelanin (NM) – a paramagnetic pigment present in the catecholaminergic neurons of the LC – appears hyperintense on T1-weighted Turbo Spin Echo MRI sequences potentially due to its paramagnetic properties and high affinity for metal ions like iron and copper (Keren et al., 2015, 2009; Sasaki et al., 2006; Zucca et al., 2006). This approach, which allows visualization and estimation of LC integrity, has been increasingly used in recent years. Using this method, researchers have explored the role of the LC in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, confirming histopathological findings and paving the way for the development of new sensitive imaging biomarkers (Chen et al., 2022; Galgani et al., 2022, 2020; Liu et al., 2017). Indeed, NM-MRI studies consistently reported lower LC signal intensity in patients with AD (Betts et al., 2019; Dordevic et al., 2017; Lagarde et al., 2024; Olivieri et al., 2019) or PD (García-Lorenzo et al., 2013; Ohtsuka et al., 2014; Schwarz et al., 2017; Wang et al., 2018) compared to healthy controls. In addition, LC intensity correlates with tau burden measured either in fluids or by PET in AD, reflecting the potential importance of these nuclei in AD pathophysiology

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

(Betts et al., 2019; Dahl et al., 2022; Jacobs et al., 2022; Van Egroo et al., 2023). However, studies examining the impact of age on LC integrity yield mixed results, with some reporting significant effects (Betts et al., 2017; Clewett et al., 2016; Liu et al., 2019; Shibata et al., 2006) and others finding none (Al Haddad et al., 2023; Giorgi et al., 2022). The same conclusion applies to the effects of sex, with studies repotting LC signal differences between men and women (Bennett et al., 2024; Clewett et al., 2016) while others did not (Calarco et al., 2022; Jacobs et al., 2021; Shibata et al., 2006). To our knowledge, only one study investigated the effects of education on LC integrity and found no significant association (Clewett et al., 2016).

Segmenting the LC is challenging due to its small size, even in ultra-high-resolution images. To circumvent the time-intensive nature of manual segmentation and the anatomical expertise it requires, semi or fully automated methods have been developed to assess LC integrity. Importantly, these techniques most often rely on a single template built in a standardized space and/or depend on a number of voxels to be accounted that is defined a priori (Betts et al., 2017; Cassidy et al., 2022; Clewett et al., 2016; Dahl et al., 2019; García-Lorenzo et al., 2013; Jacobs et al., 2022). Thus, these algorithms make it impossible to perform direct volumetric analyses and do not properly account for inter-individual anatomical variability.

The primary goal of this study was to develop a fully automated, multi-atlas segmentation method designed to replicate manual segmentation. This method enables direct segmentation of the LC in native space, accommodating inter-individual anatomical variability and facilitating volumetric analyses. To that end, we used the *Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields* (ASHS) software (Yushkevich et al., 2015). Manual segmentations performed on ultra-high resolution NM images in 30 cognitively unimpaired (CU) older adults were fed into the ASHS training pipeline to generate a new atlas (ASHS-LC). After validation, this method was applied to an independent group of 71 CU to investigate the effects of age, sex and education on LC intensity and volume.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

2. Materials and methods

a. Participants

One hundred and four participants from the Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European Project were included in the present study (Poisnel et al., 2018). Participants were recruited from the general population from November 2016 until March 2018, older than 65 years, native French speakers, retired for at least 1 year, educated for at least 7 years, and performed within the normal range on standardized cognitive tests. They did not show evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including alcohol or drug abuse), history of cerebrovascular disease, presence of a chronic disease or acute unstable illness, and current or recent medication usage that may interfere with cognitive functioning. Data used in this study were acquired during the second post-intervention visit which took place from October 2020 until November 2022 (between 2.5 and 3 years after the end of the intervention). Three participants were not included in the analyses due to poor quality scans or discomfort during the MRI session (no images were acquired), resulting in 101 participants. Demographics of the cohort are reported in Table 1.

The Age-Well randomized clinical trial was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III, Caen, France; trial registration number: EudraCT: 2016–002,441–36; IDRCB: 2016-A01767–44; ClinicalTrials. gov Identifier: NCT02977819) and all participants gave written informed consent prior to the examinations.

Table 1: Demographics of the population

	Entire sample	Atlas set	Analysis set
N	101	30	71
Age (years ± SD)	73.8 (± 6.6)	73.9 (± 3.3)	73.7 (± 3.7)
Gender (F,M)	58/43	16/14	42/29
Education (years ± SD)	13.3 (± 3.0)	12.9 (± 3.0)	13.5 (± 3.0)

b. MRI data acquisition

Each subject underwent an MR scan at the CYCERON center (Caen, France) using a 3T GE Healthcare SIGNA Premier scanner. First, T1-weighted BRAVO structural images (referred to as T1w in the rest of the manuscript) were acquired (Repetition Time (TR) = 7.2 ms; Echo Time

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

(TE) = 2.9 ms; flip angle = 6◦; 180 slices; slice thickness = 1 mm; Field of View (FoV) = 256 × 256 mm2; matrix = 256 × 256; in-plane resolution = 1 × 1 mm2; acquisition time = 5 min28).

In addition, 3 ultra-high resolution T1-weighted TSE images with additional magnetization transfer contrast (referred to as T1-MT in the rest of the manuscript) were acquired aligned with the anatomic axis of each participant's brainstem (Repetition Time (TR) = 660 ms; Echo Time (TE) = 12 ms; slice thickness = 3 mm; Field of View (FoV) = 216 × 216 mm^2; matrix = 512 × 512; in-plane resolution = 0.42 × 0.42 mm^2; number of signal averages (NSA): 2; acquisition time = 4 min17). The three scans were then coregistered and averaged using SPM12 as well as resampled to a resolution of 0.3 × 0.3 × 0.75mm^3 with a *Sinc* function using c3d.

c. LC segmentation

i. Manual segmentation

To build the ASHS-LC atlas, 30 subjects were randomly selected (Atlas set – see Table 1) and the LC were manually segmented on each T1-MT image (in native space) using ITK-SNAP (http://www.itksnap.org/) (Yushkevich et al., 2006). Based on previous publications, the uppermost LC slice in the axial plane was identified immediately following the lower boundary of the interpeduncular fossa at the level of the inferior colliculus. The LC segmentation proceeded from the dorsal to ventral direction within the axial plane, usually extending to the lowest slices of the 4th ventricle, which is anatomically located at the level of the superior cerebellar peduncle (Betts et al., 2017; Priovoulos et al., 2018). Note that both left and right LC were segmented using a single label. All manual segmentations were made by the same rater (TB).

ii. Automatic segmentation using ASHS

The T1w MRI, T1-MT MRI together with the bilateral manual segmentations in the space of the T1-MT MRI were fed into the ASHS training pipeline to generate the ASHS-LC atlas (Figure 1 A). The ASHS pipeline is publicly available (https://www.nitrc.org/projects/ashs) and was described in details in Yushkevich et al., (2015) and Xie et al., (2019). Briefly, the training pipeline summarizes in the following steps:

- An unbiased whole brain population template is built using the T1w MRI of all the subjects.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

- The region of interest (ROI) was identified by averaging the corresponding manual segmentations that are warped to the space of the template.
- Each T1-MT MRI and the corresponding segmentation were warped to the space of the template and cropped around the ROI.
- Pairwise registrations between all the subjects were performed between the warped and cropped scans.
- Label fusion was performed for each atlas in its native space using the rest of the atlases as candidates.
- AdaBoost classifiers were trained to learn the systematic error between the automatic segmentation and the manual segmentations.

Once trained, the segmentation pipeline with the ASHS-LC atlas was applied to the remaining 71 subjects (Analysis set – see Table 1). Briefly, the segmentation pipeline summarizes in the following steps:

- The ROI around the LC is identified in the target T1-MT image by registering to a whole-brain template generated in the training pipeline.
- For each target ROI, the corresponding ROIs in the atlas set are registered to it using Greedy (Venet et al., 2021).
- Atlas labels are then warped to the target ROI and combined using the joint label fusion algorithm (Wang and Yushkevich, 2013).
- The process is repeated in a bootstrapping fashion, where the initial segmentation of the target structures is used to initialize affine alignment between the atlas and target ROIs. This bootstrapping results in fewer failed atlas-to-target registrations and better over-all segmentation accuracy.

Resulting segmentations were all visually checked and 6 were manually edited. Segmentation time on a single core takes about 20 minutes for a subject.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

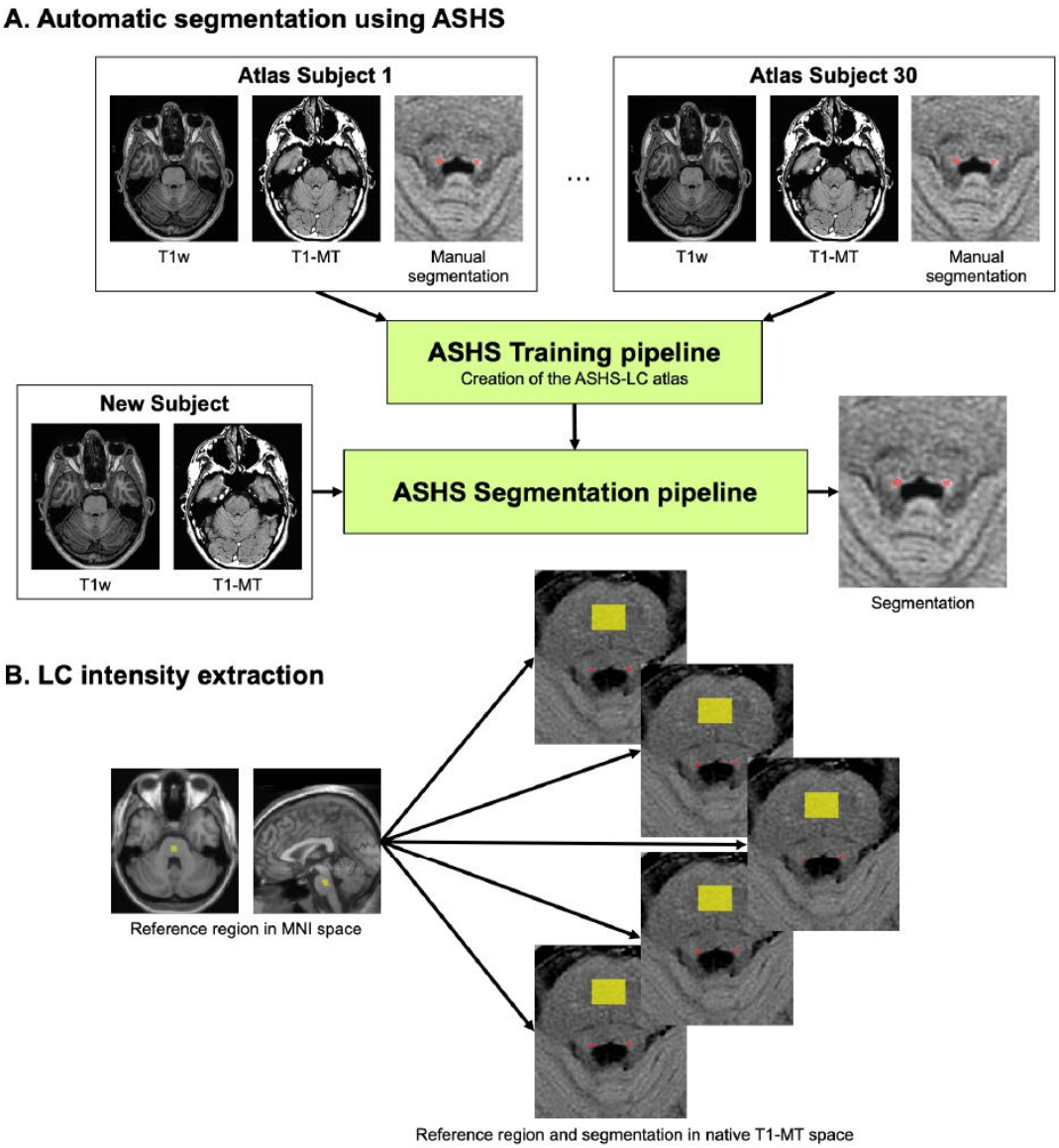


Figure 1: Overview of the processing pipeline. A. Graphical illustration of the training and segmentation pipelines in ASHS. B. Intensity extraction in the LC and reference ROIs.

d. LC intensity / volume extractions

The ASHS segmentation produces 3 output files: *heur*, *corr_nogray* and *corr_usegray* (Xie et al., 2019). In this study, the *heur* segmentations were used.

LC intensity (LC_{int}) was calculated as the average signal within the LC ROI (segmented manually or automatically) extracted directly from the T1-MT scan in native space. LC intensity was then normalized to a reference region located in the rostral pontomesencephalic area (Betts

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

et al., 2017; García-Lorenzo et al., 2013). The reference region (729mm^3) was originally segmented manually in MNI space and was then transformed to T1-MT scan native space using SPM12. The average signal was calculated within the reference region ROI ($reference_{int}$) and was used to normalized the LC intensity using the following formula: $LC_{int_ratio} = LC_{int} / reference_{int}$ (Figure 1 B).

To compensate for interindividual variability in head size, total intracranial volume (TIV, calculated using SPM12 by summing the volumes of the gray matter, white matter and cerebrospinal fluid) was regressed out from raw LC volumes (LC_{vol}). From this point onward, normalized volumes will be referred to as LC_{vol_TIV} throughout the manuscript

e. Statistical analyses

The accuracy of the ASHS segmentation was evaluated in subjects from the altas set (n=30) by performing five leave-six-out cross-validation experiments. In brief, five distinct atlases were generated by excluding each time six subjects from the total of 30. For a given subject, the ASHS segmentation that was performed using the atlas in which this subject had been excluded was compared to the corresponding manual segmentation. Dice similarity coefficients (DSC; Dice, 1945) were calculated to estimate the overlap between the automatic segmentations and the corresponding manual segmentations for each image. Then, for both intensity and volume, ASHS and manual segmentations were compared by: i) computing intraclass correlation coefficients [ICC(2,1) (Koo and Li, 2016)], ii) computing paired t-tests and iii) generating Bland-Altman plots to visualize the agreement between ASHS and manual segmentations. Lastly, correlations between automatic and manual segmentation were assessed for intensity and volume. All analyses were performed on raw, unnormalized measurements.

The effects of age, sex and education on LC integrity were investigated in subjects from the analysis set (n=71) using both intensity (LC_{int_ratio}) and volume (LC_{vol_TIV}) measurements generated with ASHS. The effects of age were assessed using partial correlations, with sex, education and intervention group as covariates. The effects of sex were evaluated using ANCOVAs, controlling for age, education and intervention group while the effects of education were analyzed using partial correlations, with age, sex and intervention group as covariates.

Lastly, the association between LC intensity and volume was assessed in the atlas set using manual and automatic segmentation (separately) as well as in the analyses set using automatic segmentation (since manual segmentation was not available in this group).

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint **(which was not certified by peer review)** is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Results were considered significant when $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using R version 4.1.2 with the stats, QuantPsyc, effsize and irr packages.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

3. Results

a. Accuracy of the ASHS segmentation

As illustrated in Figure 2, ASHS and manual segmentations showed strong overlap with a DSC of 0.83 ± 0.04.

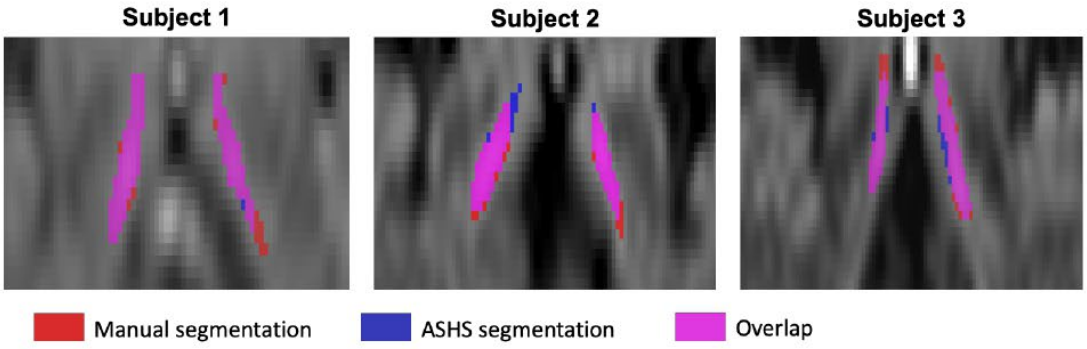


Figure 2: Example of manual and ASHS segmentations on 3 subjects from the atlas set

ICCs demonstrated excellent reliability for intensity (ICC = 0.99), whereas reliability for volume was lower (ICC = 0.43). Paired t-tests revealed significant differences between intensity and volume measures from ASHS vs manual segmentations ($p < 0.001$ in each case). The effect was negligible for intensity (mean difference = -2.77, Cohen's d = -0.02) but large for volume (mean difference = 3.79, Cohen's d = 0.99). As illustrated on the Bland-Altman plots (Figure 3 A), ASHS slightly overestimates intensity and underestimates volume. Lastly, measures from manual and ASHS segmentation were significantly correlated for both intensity ($\beta = 0.99$, $p < 0.001$) and volume ($\beta = 0.70$, $p < 0.001$).

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

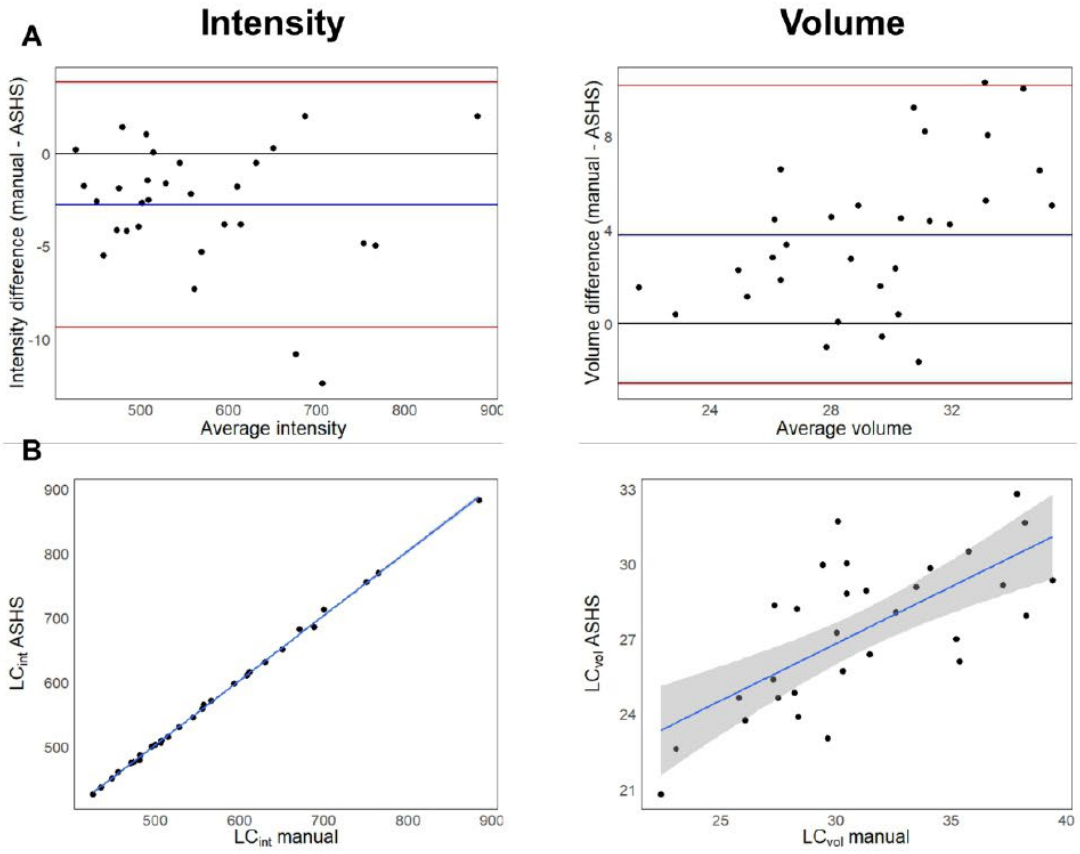


Figure 3: Comparison between manual and ASHS segmentation. A. Bland-Altman plots for intensity and volume. B. Correlations between manual and ASHS segmentation for intensity and volume.

b. Effects of age, sex and education on LC integrity

LC intensity was significantly higher in women than in men (Cohen's d = 0.94, $p < 0.001$) while no associations with age ($\beta = -0.0002$, $p = 0.98$) or education ($\beta = 0.11$, $p = 0.37$) were found. In contrast, LC volume was not different between men and women (Cohen's d = 0.10, $p = 0.55$) but was significantly negatively associated with age ($\beta = -0.25$, $p = 0.04$) and education ($\beta = -0.27$, $p = 0.04$).

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

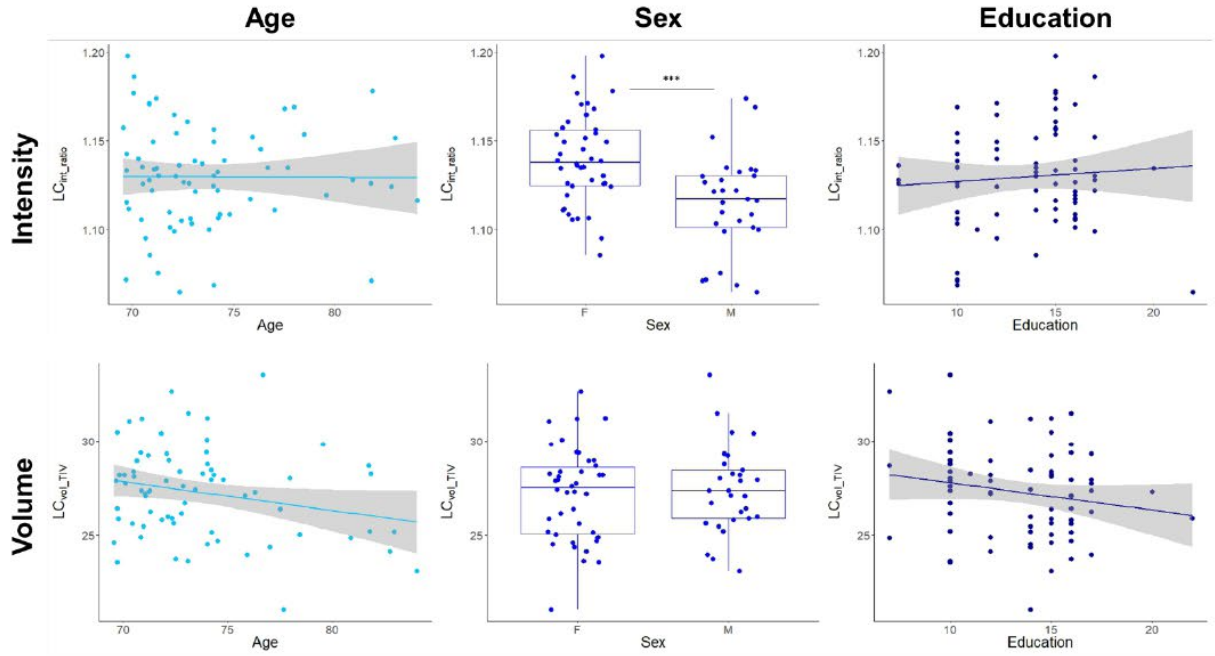


Figure 4: Effects of age, sex and education on LC integrity

c. Associations between LC intensity and volume

LC intensity and volume were not statistically correlated, neither using manual segmentation (atlas set: $\beta = 0.05$, $p = 0.78$) nor ASHS segmentation (atlas set: $\beta = 0.11$, $p = 0.57$; analysis set: $\beta = -0.07$, $p = 0.55$).

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

4. Discussion

In the present study, we first aimed to develop and validate a fully automated, multi-atlas segmentation method (ASHS-LC) for the locus coeruleus (LC) using ultra-high-resolution neuromelanin-sensitive MRI. This method aimed to address limitations of previous segmentation techniques, such as reliance on single templates and inadequate handling of inter-individual anatomical variability. Our findings demonstrated high accuracy of the ASHS-LC method, with strong agreement between manual and automated segmentations for intensity measures and moderate agreement for volume measures. A second aim was to investigate the effects of age, sex and education on LC intensity and volume. Our analysis showed differing impacts of demographic factors on LC intensity and volume.

Accuracy of ASHS-LC Segmentation

The Dice similarity coefficient (DSC) of 0.83 indicates substantial overlap between manual and automated segmentations, exceeding previous reports using similar automated pipelines. Indeed, the DSCs for LC automatic segmentation reported in the literature were 0.40 (Ariz et al., 2019), 0.54-0.64 (Sibahi et al., 2023), 0.62-0.65 (Aganj et al., 2024) and 0.60-0.71 (Dünnwald et al., 2021). Intensity measures showed excellent reliability (ICC = 0.99), while volume measures exhibited lower reliability (ICC = 0.43). The systematic bias observed, with ASHS slightly overestimating intensity and underestimating volume, suggests that while intensity extraction is highly robust, volumetric measurements may still be influenced by segmentation inconsistencies. This discrepancy highlights the ongoing challenge of accurately capturing the small and anatomically variable LC structure, even with advanced segmentation algorithms. Nevertheless, ASHS-derived volumes demonstrated a strong correlation with manual volumes ($\beta = 0.70$, $p < 0.001$), suggesting that ASHS segmentation may serve as a reliable proxy.

Effects of Age, Sex, and Education on LC Integrity

Our analysis revealed divergent effects of demographic factors on LC intensity and volume. LC intensity was significantly higher in women than in men. While several studies did not report sex differences on LC integrity (Calarco et al., 2022; Jacobs et al., 2021; Shibata et al., 2006), others did (Bennett et al., 2024; Clewett et al., 2016). However, these studies reported higher integrity in males than in females, either using NM-MRI (Clewett et al., 2016) or diffusion MRI (Bennett et al., 2024). Notably, these analyses included both young and older adult groups. Interestingly, Clewett et al. (2016) reported no significant sex differences in LC signal intensity when examining each age group separately. Regarding LC intensity, our analyses did not show

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

significant associations with either age or education. In contrast, LC volume demonstrated significant negative associations with both age and education, but no differences between sexes. The age-related decline in LC volume is consistent with previous histopathological and imaging studies indicating neuronal loss in the LC with aging (Betts et al., 2017; Clewett et al., 2016; Liu et al., 2019; Shibata et al., 2006). Interestingly, a higher level of education was linked to smaller LC volume. This association might stem from increased stress and sleep disturbances that may be experienced by highly educated individuals, which can negatively impact LC integrity.

LC Intensity and Volume Relationship

LC intensity and volume were not significantly correlated, regardless of whether manual or automated segmentation was used. This finding suggests that intensity and volume might reflect distinct neurobiological properties of the LC, with intensity potentially representing neuromelanin concentration and volume reflecting global structural integrity. These divergent measures highlight the importance of considering both metrics in future studies investigating LC integrity.

Methodological Considerations and Future Directions

While ASHS-LC offers significant advantages, including reduced processing time and enhanced reproducibility, certain limitations must be acknowledged. The lower reliability of volume measures emphasizes the need for ongoing refinement of segmentation algorithms, particularly in regions with complex anatomical variability. Furthermore, the study's cross-sectional design limits causal interpretations of observed associations. Future longitudinal studies are warranted to investigate the dynamic changes in LC integrity over time and their relationship with cognitive decline and neurodegenerative processes.

In conclusion, this study presents a validated automated pipeline for LC segmentation, enabling reliable extraction of LC intensity and volume from neuromelanin-sensitive MRI. The ASHS-LC atlas is planned for public release in the near future. The observed associations with demographic factors and the dissociation between intensity and volume measures underscore the complexity of LC structural and functional integrity. These findings pave the way for future research exploring the LC's role in aging, neurodegeneration, and cognitive resilience.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

5. References

Aganj, I., Mora, J., Fischl, B., Augustinack, J.C., 2024. Automatic geometry-based estimation of the locus coeruleus region on T1-weighted magnetic resonance images. Front Neurosci 18, 1375530. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1375530

Al Haddad, R., Chamoun, M., Tardif, C.L., Guimond, S., Horga, G., Rosa-Neto, P., Cassidy, C.M., 2023. Normative Values of Neuromelanin-Sensitive MRI Signal in Older Adults Obtained Using a Turbo Spin Echo Sequence. J Magn Reson Imaging 58, 294–300. https://doi.org/10.1002/jmri.28530

Ariz, M., Abad, R.C., Castellanos, G., Martinez, M., Munoz-Barrutia, A., Fernandez-Seara, M.A., Pastor, P., Pastor, M.A., Ortiz-de-Solorzano, C., 2019. Dynamic Atlas-Based Segmentation and Quantification of Neuromelanin-Rich Brainstem Structures in Parkinson Disease. IEEE Trans Med Imaging 38, 813–823. https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2872852

Attems, J., Quass, M., Jellinger, K.A., 2007. Tau and alpha-synuclein brainstem pathology in Alzheimer disease: relation with extrapyramidal signs. Acta neuropathologica 113, 53–62. https://doi.org/10.1007/s00401-006-0146-9

Bennett, I.J., Langley, J., Sun, A., Solis, K., Seitz, A.R., Hu, X.P., 2024. Locus coeruleus contrast and diffusivity metrics differentially relate to age and memory performance. Sci Rep 14, 15372. https://doi.org/10.1038/s41598-024-66238-z

Betts, M.J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Jessen, F., Düzel, E., 2017. In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. Neuroimage 163, 150–159. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.042

Betts, M.J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Spottke, A., Teipel, S.J., Kilimann, I., Jessen, F., Düzel, E., 2019. Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF Aβ levels. Alzheimers Dement (Amst) 11, 281–285. https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.001

Braak, H., Thal, D.R., Ghebremedhin, E., Del Tredici, K., 2011. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. J Neuropathol Exp Neurol 70, 960–969. https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379

Calarco, N., Cassidy, C.M., Selby, B., Hawco, C., Voineskos, A.N., Diniz, B.S., Nikolova, Y.S., 2022. Associations between locus coeruleus integrity and diagnosis, age, and cognitive performance in older adults with and without late-life depression: An exploratory study. Neuroimage Clin 36, 103182. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103182

Cassidy, C.M., Therriault, J., Pascoal, T.A., Cheung, V., Savard, M., Tuominen, L., Chamoun, M., McCall, A., Celebi, S., Lussier, F., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Weinshenker, D., Tardif, C., Ismail, Z., Gauthier, S., Rosa-Neto, P., 2022. Association of locus coeruleus integrity with Braak stage and neuropsychiatric symptom severity in Alzheimer's disease. Neuropsychopharmacology 47, 1128–1136. https://doi.org/10.1038/s41386-022-01293-6

Chen, Y., Chen, T., Hou, R., 2022. Locus coeruleus in the pathogenesis of Alzheimer's disease: A systematic review. Alzheimers Dement (N Y) 8, e12257. https://doi.org/10.1002/trc2.12257

Clewett, D.V., Lee, T.-H., Greening, S., Ponzio, A., Margalit, E., Mather, M., 2016. Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. Neurobiol Aging 37, 117–126. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.019

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Dahl, M.J., Mather, M., Düzel, S., Bodammer, N.C., Lindenberger, U., Kühn, S., Werkle-Bergner, M., 2019. Rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. Nat Hum Behav 3, 1203–1214. https://doi.org/10.1038/s41562-019-0715-2

Dahl, M.J., Mather, M., Werkle-Bergner, M., Kennedy, B.L., Guzman, S., Hurth, K., Miller, C.A., Qiao, Y., Shi, Y., Chui, H.C., Ringman, J.M., 2022. Locus coeruleus integrity is related to tau burden and memory loss in autosomal-dominant Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 112, 39–54. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.11.006

David, M., Malhotra, P.A., 2022. New approaches for the quantification and targeting of noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. Ann Clin Transl Neurol 9, 582–596. https://doi.org/10.1002/acn3.51539

Dice, L., 1945. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. Ecology 26, 297–302.

Dordevic, M., Müller-Fotti, A., Müller, P., Schmicker, M., Kaufmann, J., Müller, N.G., 2017. Optimal Cut-Off Value for Locus Coeruleus-to-Pons Intensity Ratio as Clinical Biomarker for Alzheimer's Disease: A Pilot Study. J Alzheimers Dis Rep 1, 159–167. https://doi.org/10.3233/ADR-170021

Dünnwald, M., Ernst, P., Düzel, E., Tönnies, K., Betts, M.J., Oeltze-Jafra, S., 2021. Fully automated deep learning-based localization and segmentation of the locus coeruleus in aging and Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MRI. Int J Comput Assist Radiol Surg 16, 2129–2135. https://doi.org/10.1007/s11548-021-02528-5

Duyckaerts, C., Delatour, B., Potier, M.-C., 2009. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. Acta neuropathologica 118, 5–36. https://doi.org/10.1007/s00401-009-0532-1

Fernandes, P., Regala, J., Correia, F., Gonçalves-Ferreira, A.J., 2012. The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. Surg Radiol Anat 34, 879–885. https://doi.org/10.1007/s00276-012-0979-y

Galgani, A., Lombardo, F., Della Latta, D., Martini, N., Bonuccelli, U., Fornai, F., Giorgi, F.S., 2020. Locus Coeruleus Magnetic Resonance Imaging in Neurological Diseases. Curr Neurol Neurosci Rep 21, 2. https://doi.org/10.1007/s11910-020-01087-7

Galgani, A., Lombardo, F., Martini, N., Vergallo, A., Bastiani, L., Hampel, H., Hlavata, H., Baldacci, F., Tognoni, G., De Marchi, D., Ghicopulos, I., De Cori, S., Biagioni, F., Busceti, C.L., Ceravolo, R., Bonuccelli, U., Chiappino, D., Siciliano, G., Fornai, F., Pavese, N., Giorgi, F.S., 2022. MRI Locus Coeruleus abnormality in amnestic mild cognitive impairment is associated with future progression to dementia. Eur J Neurol. https://doi.org/10.1111/ene.15556

García-Lorenzo, D., Longo-Dos Santos, C., Ewenczyk, C., Leu-Semenescu, S., Gallea, C., Quattrocchi, G., Pita Lobo, P., Poupon, C., Benali, H., Arnulf, I., Vidailhet, M., Lehericy, S., 2013. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. Brain 136, 2120–2129. https://doi.org/10.1093/brain/awt152

German, D.C., Walker, B.S., Manaye, K., Smith, W.K., Woodward, D.J., North, A.J., 1988. The human locus coeruleus: computer reconstruction of cellular distribution. J Neurosci 8, 1776–1788. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-05-01776.1988

Gesi, M., Soldani, P., Giorgi, F.S., Santinami, A., Bonaccorsi, I., Fornai, F., 2000. The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. Neurosci Biobehav Rev 24, 655–668. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00028-2

Giorgi, F.S., Lombardo, F., Galgani, A., Hlavata, H., Della Latta, D., Martini, N., Pavese, N., Ghicopulos, I., Baldacci, F., Coi, A., Scalese, M., Bastiani, L., Keilberg, P., De Marchi, D., Fornai, F.,

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Bonuccelli, U., 2022. Locus Coeruleus magnetic resonance imaging in cognitively intact elderly subjects. Brain Imaging Behav 16, 1077–1087. https://doi.org/10.1007/s11682-021-00562-0

Grudzien, A., Shaw, P., Weintraub, S., Bigio, E., Mash, D.C., Mesulam, M.M., 2007. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging 28, 327–335. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.007

Jacobs, H.I.L., Becker, J.A., Kwong, K., Engels-Domínguez, N., Prokopiou, P.C., Papp, K.V., Properzi, M., Hampton, O.L., d'Oleire Uquillas, F., Sanchez, J.S., Rentz, D.M., El Fakhri, G., Normandin, M.D., Price, J.C., Bennett, D.A., Sperling, R.A., Johnson, K.A., 2021. In vivo and neuropathology data support locus coeruleus integrity as indicator of Alzheimer's disease pathology and cognitive decline. Sci Transl Med 13, eabj2511. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj2511

Jacobs, H.I.L., Becker, J.A., Kwong, K., Munera, D., Ramirez-Gomez, L., Engels-Domínguez, N., Sanchez, J.S., Vila-Castelar, C., Baena, A., Sperling, R.A., Johnson, K.A., Lopera, F., Quiroz, Y.T., 2022. Waning locus coeruleus integrity precedes cortical tau accrual in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. https://doi.org/10.1002/alz.12656

James, T., Kula, B., Choi, S., Khan, S.S., Bekar, L.K., Smith, N.A., 2021. Locus coeruleus in memory formation and Alzheimer's disease. Eur J Neurosci 54, 6948–6959. https://doi.org/10.1111/ejn.15045

Kelly, S.C., He, B., Perez, S.E., Ginsberg, S.D., Mufson, E.J., Counts, S.E., 2017. Locus coeruleus cellular and molecular pathology during the progression of Alzheimer's disease. acta neuropathol commun 5, 1–14. https://doi.org/10.1186/s40478-017-0411-2

Keren, N.I., Lozar, C.T., Harris, K.C., Morgan, P.S., Eckert, M.A., 2009. In vivo mapping of the human locus coeruleus. Neuroimage 47, 1261–1267. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.012

Keren, N.I., Taheri, S., Vazey, E.M., Morgan, P.S., Granholm, A.-C.E., Aston-Jones, G.S., Eckert, M.A., 2015. Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. Neuroimage 113, 235–245. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.020

Koo, T.K., Li, M.Y., 2016. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J Chiropr Med 15, 155–163. https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012

Lagarde, J., Olivieri, P., Tonietto, M., Noiray, C., Lehericy, S., Valabrègue, R., Caillé, F., Gervais, P., Moussion, M., Bottlaender, M., Sarazin, M., 2024. Combined in vivo MRI assessment of locus coeruleus and nucleus basalis of Meynert integrity in amnestic Alzheimer's disease, suspected-LATE and frontotemporal dementia. Alzheimers Res Ther 16, 97. https://doi.org/10.1186/s13195-024-01466-z

Liu, K.Y., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Loane, C., Berry, A.J., Betts, M.J., Kievit, R.A., Henson, R.N., Düzel, E., Cam-CAN, Howard, R., Hämmerer, D., 2019. In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. Neurobiol Aging 74, 101–111. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.014

Liu, K.Y., Marijatta, F., Hämmerer, D., Acosta-Cabronero, J., Düzel, E., Howard, R.J., 2017. Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev 83, 325–355. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.023

Matchett, B.J., Grinberg, L.T., Theofilas, P., Murray, M.E., 2021. The mechanistic link between selective vulnerability of the locus coeruleus and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 141, 631–650. https://doi.org/10.1007/s00401-020-02248-1

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Morris, L.S., McCall, J.G., Charney, D.S., Murrough, J.W., 2020. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. Brain and Neuroscience Advances 4, 239821282093032. https://doi.org/10.1177/2398212820930321

Ohtsuka, C., Sasaki, M., Konno, K., Kato, K., Takahashi, J., Yamashita, F., Terayama, Y., 2014. Differentiation of early-stage parkinsonisms using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging. Parkinsonism Relat Disord 20, 755–760. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.005

Olivieri, P., Lagarde, J., Lehericy, S., Valabrègue, R., Michel, A., Macé, P., Caillé, F., Gervais, P., Bottlaender, M., Sarazin, M., 2019. Early alteration of the locus coeruleus in phenotypic variants of Alzheimer's disease. Ann Clin Transl Neurol 6, 1345–1351. https://doi.org/10.1002/acn3.50818

Poe, G.R., Foote, S., Eschenko, O., Johansen, J.P., Bouret, S., Aston-Jones, G., Harley, C.W., Manahan-Vaughan, D., Weinshenker, D., Valentino, R., Berridge, C., Chandler, D.J., Waterhouse, B., Sara, S.J., 2020. Locus coeruleus: a new look at the blue spot. Nat Rev Neurosci 21, 644–659. https://doi.org/10.1038/s41583-020-0360-9

Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O.M., Marchant, N.L., Wirth, M., de La Sayette, V., Rauchs, G., Salmon, E., Vuilleumier, P., Frison, E., Maillard, A., Vivien, D., Lutz, A., Chételat, G., 2018. The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions 4, 714–723. https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.011

Priovoulos, N., Jacobs, H.I.L., Ivanov, D., Uludağ, K., Verhey, F.R.J., Poser, B.A., 2018. High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T. Neuroimage 168, 427–436. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.045

Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi, S., Ehara, S., Terayama, Y., Sakai, A., 2006. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. Neuroreport 17, 1215–1218. https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7

Schwarz, S.T., Xing, Y., Tomar, P., Bajaj, N., Auer, D.P., 2017. In Vivo Assessment of Brainstem Depigmentation in Parkinson Disease: Potential as a Severity Marker for Multicenter Studies. Radiology 283, 789–798. https://doi.org/10.1148/radiol.2016160662

Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Kanbara, Y., Otsuka, K., Ehara, S., Sakai, A., 2006. Age-related changes in locus ceruleus on neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 Tesla. Magn Reson Med Sci 5, 197–200. https://doi.org/10.2463/mrms.5.197

Sibahi, A., Gandhi, R., Al-Haddad, R., Therriault, J., Pascoal, T., Chamoun, M., Boutin-Miller, K., Tardif, C., Rosa-Neto, P., Cassidy, C.M., 2023. Characterization of an automated method to segment the human locus coeruleus. Hum Brain Mapp 44, 3913–3925. https://doi.org/10.1002/hbm.26324

Van Egroo, M., Koshmanova, E., Vandewalle, G., Jacobs, H.I.L., 2022. Importance of the locus coeruleus-norepinephrine system in sleep-wake regulation: Implications for aging and Alzheimer's disease. Sleep Med Rev 62, 101592. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101592

Van Egroo, M., Riphagen, J.M., Ashton, N.J., Janelidze, S., Sperling, R.A., Johnson, K.A., Yang, H.-S., Bennett, D.A., Blennow, K., Hansson, O., Zetterberg, H., Jacobs, H.I.L., 2023. Ultra-high field imaging, plasma markers and autopsy data uncover a specific rostral locus coeruleus vulnerability to hyperphosphorylated tau. Mol Psychiatry 28, 2412–2422. https://doi.org/10.1038/s41380-023-02041-y

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149; this version posted January 9, 2025. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
It is made available under a CC-BY 4.0 International license .

Venet, L., Pati, S., Feldman, M.D., Nasrallah, M.P., Yushkevich, P., Bakas, S., 2021. Accurate and Robust Alignment of Differently Stained Histologic Images Based on Greedy Diffeomorphic Registration. Appl Sci (Basel) 11, 1892. https://doi.org/10.3390/app11041892

Wang, H., Yushkevich, P.A., 2013. Multi-atlas segmentation with joint label fusion and corrective learning-an open source implementation. Front Neuroinform 7, 27. https://doi.org/10.3389/fninf.2013.00027

Wang, J., Li, Y., Huang, Z., Wan, W., Zhang, Y., Wang, C., Cheng, X., Ye, F., Liu, K., Fei, G., Zeng, M., Jin, L., 2018. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and locus coeruleus in de novo Parkinson's disease and its phenotypes. Eur J Neurol 25, 949-e73. https://doi.org/10.1111/ene.13628

Xie, L., Wisse, L.E.M., Pluta, J., de Flores, R., Piskin, V., Manjón, J.V., Wang, H., Das, S.R., Ding, S.-L., Wolk, D.A., Yushkevich, P.A., 2019. Automated segmentation of medial temporal lobe subregions on in vivo T1-weighted MRI in early stages of Alzheimer's disease. Human Brain Mapping 40, 3431–3451. https://doi.org/10.1002/hbm.24607

Yushkevich, P.A., Piven, J., Hazlett, H.C., Smith, R.G., Ho, S., Gee, J.C., Gerig, G., 2006. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. NeuroImage 31, 1116–1128. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015

Yushkevich, P.A., Pluta, J.B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E.C., Mancuso, L., Kliot, D., Das, S.R., Wolk, D. a, 2015. Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. Human brain mapping 36, 258–87. https://doi.org/10.1002/hbm.22627

Zucca, F.A., Bellei, C., Giannelli, S., Terreni, M.R., Gallorini, M., Rizzio, E., Pezzoli, G., Albertini, A., Zecca, L., 2006. Neuromelanin and iron in human locus coeruleus and substantia nigra during aging: consequences for neuronal vulnerability. J Neural Transm (Vienna) 113, 757–767. https://doi.org/10.1007/s00702-006-0453-2

2. Collaboration à des études publiées

2.1. Saul, E., Chauveau, L., Landeau, B., Lasserve, J., Montagne, B., Foyard, E., Poisnel, G., Chételat, G., de Flores, R., & Medit-Ageing Research Group (2026). *Structural and molecular determinants of medial temporal lobe network vulnerability in aging and Alzheimer's disease. Alzheimer's research & therapy,* 10.1186/s13195-026-02125-1.

Alzheimer's Research & Therapy

https://doi.org/10.1186/s13195-026-02125-1

Article in Press

Structural and molecular determinants of medial temporal lobe network vulnerability in aging and Alzheimer's disease

Received: 18 March 2026

Accepted: 20 June 2026

Published online: 27 June 2026

Cite this article as: Saul E., Chauveau L., Landeau B. *et al.* Structural and molecular determinants of medial temporal lobe network vulnerability in aging and Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* (2026). https://doi.org/10.1186/s13195-026-02125-1

Elise Saul, Léa Chauveau, Brigitte Landeau, Jade Lasserve, Blandine Montagne, Emilie Foyard, Géraldine Poisnel, Gaël Chételat, Robin Flores & for the Medit-Ageing Research Group

We are providing an unedited version of this manuscript to give early access to its findings. Before final publication, the manuscript will undergo further editing. Please note there may be errors present which affect the content, and all legal disclaimers apply.

If this paper is publishing under a Transparent Peer Review model then Peer Review reports will publish with the final article.

ARTICLE IN PRESS

© The Author(s) 2026. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.

ARTICLE IN PRESS

Structural and molecular determinants of medial temporal lobe network vulnerability in aging and Alzheimer's disease

Authors: Elise Saul[1], Léa Chauveau[1], Brigitte Landeau[1], Jade Lasserve[1], Blandine Montagne[1], Emilie Foyard[1], Géraldine Poisnel[1], Gaël Chételat[1], Robin de Flores[1] for the Medit-Ageing Research Group

Affiliations:

[1]Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, UA20, NEUROPRESAGE, Cyceron, 14000 Caen, France

Corresponding author at:

Robin de Flores

Inserm UA20 NEUROPRESAGE, GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074, Caen cedex 5, France

Email address: deflores@cyceron.fr

ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

Abstract:

Background:

The medial temporal lobe is organized into two memory-critical networks: the anterior–temporal and posterior–medial systems. While these systems show selective vulnerability to aging and Alzheimer's disease, the underlying structural and molecular determinants of this susceptibility remain unclear. We aimed to characterize the specific white matter pathways supporting these networks, investigate how amyloid-β and neuroinflammation interact to impact their integrity, and determine if structural changes relate to functional connectivity alterations.

Methods:

In 88 cognitively unimpaired (CU) older adults (≥ 65 years) from the Age-Well cohort (NCT02977819), we combined longitudinal diffusion MRI tractography, resting-state fMRI, amyloid-β PET (Florbetapir), and plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP). We reconstructed fiber pathways of the perirhinal (anterior-temporal system hub) and parahippocampal (posterior–medial system hub) cortices and quantified their microstructural integrity, network connectivity, and relationships to pathology.

Results:

The anterior–temporal and posterior–medial systems relied on partly distinct structural pathways. Both involved the inferior longitudinal and cingulum bundles, but the anterior–temporal system was specifically associated to their inferior portions, as well as thalamic radiations, and callosal fibers, whereas the posterior–medial system relied more on their superior portions and the inferior fronto-occipital fasciculus. We identified a non-linear, inverted U-shaped association between pathway integrity and amyloid-β burden, suggesting dynamic structural changes across early

ARTICLE IN PRESS

pathological stages. Crucially, plasma GFAP moderated this relationship for the posterior-medial pathway: the negative impact of amyloid-β on structural integrity was exacerbated in individuals with higher astroglial reactivity, highlighting a synergistic pathological effect. Finally, in high amyloid-β individuals, increased anterior-temporal functional connectivity correlated with lower anterior-temporal pathway integrity, suggesting that network higher FC may represent a maladaptive response to early amyloid-β deposition leading to white matter integrity loss.

Conclusions:

Together, our findings reveal distinct mechanisms of vulnerability within medial temporal networks: while the posterior-medial system is primarily sensitive to the synergistic effects of amyloid-β and astroglial reactivity, the anterior-temporal system shows lower structural integrity linked to higher FC in the presence of amyloid. By providing a mechanistic framework for these early disruptions, this study advances the understanding of preclinical Alzheimer's disease and identifies specific structural-functional signatures that could serve as sensitive biomarkers for targeted interventions.

ARTICLE IN PRESS

Keywords:

Aging; Alzheimer's Disease; Medial temporal lobe; Structural connectivity; Functional connectivity; Amyloid-β; Neuroinflammation

ARTICLE IN PRESS

BACKGROUND

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, affecting more than 55 million people worldwide, yet its mechanisms remain incompletely understood (1). The medial temporal lobe (MTL) is among the earliest regions affected in AD, marked by neurofibrillary tangle (NFT) accumulation, while amyloid-β (Aβ) deposits together with NFTs constitute the pathological hallmarks of the disease (2,3).The MTL is embedded in two large-scale functional networks with distinct cognitive roles: the anterior-temporal (AT) network, centered on the perirhinal cortex (PRC) and supporting semantic memory, object recognition, and affective processes; and the posterior-medial (PM) network, centered on the parahippocampal cortex (PHC) and involved in episodic memory, spatial navigation, and social cognition (4). Pathology distributes unevenly across these systems: tau preferentially accumulates in AT regions, while Aβ is more prominent in PM regions (5–8). These networks are also functionally impaired in both AD and aging, contributing to cognitive decline (9–15). We recently extended these findings, showing that higher AT connectivity is linked to AD progression, whereas lower PM connectivity characterizes normal aging (16).

Despite this evidence, little is known about the structural connectivity (SC) that supports these networks. The MTL is characterized by a sophisticated microstructural organization, with distinct cytoarchitectural properties across its subregions – the hippocampus, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices – that underlie their differential connectivity profiles (17–20). The AT system is primarily linked to anterior temporal regions (e.g., amygdala, perirhinal cortex), while the PM system connects to posterior and medial regions, including the posterior cingulate cortex and precuneus (4). To our knowledge, only one diffusion imaging study has delineated their fiber

ARTICLE IN PRESS

pathways, implicating distinct segments of the inferior longitudinal fasciculus (ILF), inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF), and cingulum bundle (21). Clarifying these structural circuits is essential, as the MTL's unique microstructure renders it highly susceptible to earliest stages of AD. The main white matter (WM) tracts connecting MTL subregions to the rest of the brain – including the fornix, the cingulum bundle, the ILF, and the IFOF – have been among the earliest detectable sites of microstructural alterations in the AD continuum (22–25). These microstructural modifications are increasingly recognized as early markers closely linked to the initial accumulation of Aβ and tau pathology (26,27). Indeed, WM integrity is highly sensitive to AD-related processes and may underlie the differential vulnerability of AT and PM systems. Yet, studies linking Aβ to WM changes have produced inconsistent results—some reporting strong microstructural alterations, others only weak or null effects (22,28–31).

One explanation is that Aβ and WM integrity are related in a non-linear fashion, with early Aβ deposition associated with transient increases in diffusion metrics, followed by degeneration at higher levels (26,30,32). This early increase in thought to reflect a neuroinflammatory « swelling » effect: Aβ plaques trigger a glial response (microglial and astroglial activation) characterized by cellular hypertrophy and expansion into the extracellular space (33–35). This process can temporarily increase diffusion restriction or alter water displacement before overt axonal loss occurs. Astroglial reactivity can be captured by blood-based glial fibrillary acidic protein (GFAP), now included in the NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) biomarker framework as an indicator of neuroinflammatory activity (36). GFAP may thus serve as a proxy for early inflammatory phase that masks or precedes classical neurodegenerative signals in diffusion imaging (37).

ARTICLE IN PRESS

Finally, although alterations in WM integrity may contribute to AT and PM dysfunction, structural changes alone cannot fully account for the functional disruptions observed in aging and AD. Investigating how SC relates to functional connectivity (FC) in these networks therefore offers crucial insight into whether pathology drives parallel structural and functional decline, or whether functional changes reflect reorganization beyond structural constraints. More specifically, in higher-order association areas such as the MTL, functional interactions often extend beyond direct anatomical links, reflecting the flexibility of these networks (38–41). Disentangling SC–FC coupling in AT and PM systems may therefore shed light on how AD and aging disrupt brain organization.

In this study, we sought to: (i) map the WM pathways linking PRC and PHC to the AT and PM networks, (ii) examine how Aβ load and astroglial reactivity (GFAP) affect the integrity of these circuits, and (iii) assess the relationship between fiber integrity and FC within these networks. We hypothesized that fiber integrity would show a non-linear association with Aβ. Furthermore, based in reported AT higher FC and PM lower FC in AD, we hypothesized opposite SC-FC relationships: specifically, that reduced structural integrity would be associated with higher AT FC but lower PM FC.

ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

METHODS

Participants

All participants were included in the Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European Project (42), sponsored by the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM). The protocol involved an 18-month non-pharmacological intervention addressing both emotional and cognitive aspects of aging. At baseline, participants underwent a battery of assessments, including neuroimaging, cognitive tests, blood sampling and lifestyle questionnaires. Then, they were randomly divided into three groups (ratio of 1:1:1): one group received meditation training, one a non-native language (i.e., English) training (active controls), and the last group no intervention (passive controls). At the end of the intervention, the same assessments conducted at baseline (neuroimaging, cognitive tests, and lifestyle questionnaires) were repeated. In the present study, data from the baseline and follow-up visits were used to perform longitudinal analyses.

Participants were recruited from the general population, they were older than 65 years, native French speakers, retired for at least 1 year, had at least 7 years of education and had performed within the normal range on standardized cognitive tests, including the Mini-Mental State Examination (MMSE) for global cognition, the RL-RI16 for verbal episodic memory, and the Modified Card Sorting Test for executive functioning (42). They did not show evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including alcohol or drug abuse), history of cerebrovascular disease, chronic disease or acute unstable illness, and current or recent medication usage that may interfere with cognitive functioning. Only participants with available structural and resting-sate functional MRI (rs-fMRI), diffusion kurtosis imaging, and 18F-Florbetapir (18F-AV-45) PET were included. A total of 88 participants met all the inclusion criteria, demographic characteristics of the sample are reported in Table 1 (see Supplementary Figure S1 for the flowchart of the

inclusion process). Baseline data were collected from November 2016 to April 2018, and follow-up data from September 2018 to November 2019 (mean delay between baseline and follow-up of 21.5 ± 0.25 months). The mean interval between MRI and PET assessments was 20.67 days (± 22.36) at baseline and 20.75 days (± 16.85) at follow-up (see Supplementary Fig S2 for assessment timeline of MRI-PET acquisition). All participants provided written informed consent prior to participation in accordance with the Declaration of Helsinki. The Age-Well trial was approved by the Nord Ouest II ethics committee (Caen, France) (Clinical Trial Number NCT02977819|| https://www.clinicaltrials.gov/; trial registration number: EudraCT: 2016–002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; registration date: 2016–11–25).

To replicate our findings in an independent sample, we additionally included CU adults from the IMAP study (Caen, France), a multimodal neuroimaging cohort enrolled between 2008 and 2016 (ClinicalTrials.gov: NCT01638949). From the full IMAP cohort, we selected CU participants aged over 60 years old with available structural MRI and 18F-AV-45 PET at the first two acquisition timepoints (18 months apart). Participants with a history of neurological or psychiatric disorder, alcohol use disorder, drug abuse, or head trauma were excluded. A total of 41 participants met all inclusion criteria, demographic characteristics of the sample are reported in Table 1 alongside those of the Age-Well cohort. Of note, the MTL and tis subregions have been characterized in this cohort by previous publications from our lab (13,43,44). The IMAP+ study was approved by the Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III, and all participants provided written informed consent prior to participation. Further details on the cohort and inclusion criteria are provided in Supplementary Methods.

ARTICLE IN PRESS

		Baseline	Follow-up	p-value
Age-Well	**Age,** years	68.98 ± 3.91 [65 - 83]	70.3 ± 3.53 [67 - 85]	-
	Female, N (%)	51 (58)	-	-
	Education, years	13.03 ± 3.26 [7 - 22]	-	-
	Intervention group, C/E/Med (%)	25 / 35 / 26 (28.4 / 38 / 33.6)	-	-
	APOE4 carriers, N (%)	20 (22.7)	-	-
	Aβ, centiloid	8.23 ± 24.21 [-23.4 – 101.3]	10.3677 ± 26.9906 [-23.795; 101.82]	<0.05 *
	GFAP, pg/mL	155.96 ± 54.73 [58.6 – 353.4]	169.05 ± 70.85 [62.94; 496.42]	<0.001***
	BMI	25.83 ± 3.74 [18.1; 37.15]	25.94 ± 4.09 [17.42; 37.27]	0.556
	GFR, pg/mL	80.48± 10.91 [47; 105]	79.86 ± 10.72 [47; 99]	0.119
IMAP	**Age,** years	70.9 ± 6.95 [60 - 84]	73.07 ± 6.65 [61 - 86]	-
	Female, N (%)	21 (50)	-	-
	Education, years	11.97 ± 3.88 [7 - 20]	-	-
	Aβ, centiloid	3.19 ± 20.11 [-24.43 - 58.1]	3.47 ± 22.92 [-24.98 - 69.58]	0.615

Table 1. Demographic characteristics of the Age-Well and IMAP cohorts. Descriptive statistics are reported at baseline and follow-up for each cohort separately. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation [range]. Categorical variables are expressed as count and percentage. A dash (−) indicates that the variable was not reassessed at follow-up. For the Age-Well cohort, intervention groups are reported as passive control (C), active control (E), and meditation training (Med). Amyloid burden was measured using ^{18}F-Florbetapir PET and expressed in centiloid. Longitudinal changes in continuous variables were assessed using paired Wilcoxon signed-rank tests (baseline vs. follow-up). Significance levels: *p <0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001. Abbreviations: Aβ, amyloid-β; GFAP, glial fibrillary acidic protein; BMI, body mass index; GFR, glomerular filtration rate; APOE4, apolipoprotein E ε4 allele; C, passive control; E, active control; Med, meditation training.

ARTICLE IN PRESS

Neuroimaging data acquisition

ARTICLE IN PRESS

Each subject underwent the same baseline and follow-up MR and PET exams at the CYCERON center (Caen, France) using a 3T Philips (Eindhoven, The Netherlands) scanner and a GE Healthcare PET-CT (Discovery RX VCT 64; Milwaukee, Wis, United States of America). First, T1-weighted structural images were acquired (Repetition Time (TR) = 7.1 ms; Echo Time (TE) = 3.3 ms; flip angle = 6°; 180 slices; slice thickness = 1 mm; Field of View (FoV) = 256 × 256 mm2; matrix = 256 × 256; in-plane resolution = 1 × 1 mm2; acquisition time = 5 min16). Secondly, resting-state functional MRI scans were obtained using an interleaved 2D T2* SENSE EPI sequence designed to reduce geometric distortions (2D-T2*-FFE- EPI axial, SENSE = 2.5; TR = 2400 ms; TE = 30 ms; flip angle = 85°; 44 slices with no gap; slice thickness = 2.8 mm; FoV = 200 × 200 mm²; in plane resolution = 2.5 × 2.5 mm²; 200 volumes, acquisition time = 8.19 min). Then, a high-resolution T2-weighted spin echo anatomical acquisition (3D-T2-SE sagittal; SENSE factor = 2; TR = 2500 ms; TE = 236 ms; flip angle = 90°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; FoV = 250x250 mm2; in-plane resolution = 0.98x0.98 mm2) and a non-EPI T2* volumes (2D-T2*-FFE axial, SENSE = 2, TR = 600 ms, TE = 16 ms, flip angle = 20°, 70 slices with no gap, slice thickness = 2 mm, FoV = 256 × 256 mm², in-plane resolution = 2 × 2 mm²) were additionally acquired for fMRI pre-processing steps. Lastly, an echoplanar imaging/spin echo diffusion-weighted sequence (diffusion kurtosis imaging [DKI]) was performed at multiple shell: 3b values (0, 1000, 2000 second/mm²) (axial; 30 directions for each non-zero b-value, TR = 6,100 ms, TE = 101 ms, 48 slices, FoV = 216 × 216 mm², voxel size = 2.7 × 2.7 × 2.7 mm3) and additional blips images with b = 0 seconds/mm2 (number of signal averages 9) were acquired in reverse phase encoding direction for distortion correction. Finally, 18F-AV-45 PET scans were acquired (resolution = 3.76 x 3.76 x 4.9 mm; FoV = 157 mm; voxel size = 1.95 x 1.95 x 3.27 mm). Before the PET acquisition, a transmission scan was performed for attenuation

ARTICLE IN PRESS

correction. For 18F-AV-45 PET, each participant underwent a 10-minute PET scan beginning 50 minutes after the injection of:4 MBq/Kg of 18F-AV-45.

The preprocessing procedures of neuroimaging data were described in Supplementary material, (see 'Methods' section).

IMAP participants were repeatedly scanned at the CYCERON center (Caen, France) using a 3T Philips Achieva scanner. T1-weigthed anatomical images were acquired using a three-dimensional fast-filed echo sequence (3D-T1-FEE sagittal; SENSE factor = 2; TR = 20ms; TE = 4.6 ms; flip angle = 10°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; FoV = 256 × 256 mm^2; in-plane resolution = 1 × 1 mm^2). Resting-state functional volumes were obtained using an interleaved2D T2* SENSE EPI sequence designed to reduce geometric distortions (2D-T2*-FFE- EPI axial, SENSE = 2; TR = 2382 ms; TE = 30 ms; flip angle = 80°; 42 slices with no gap; slice thickness = 2.8 mm; FoV = 224 × 224 mm^2; in plane resolution = 2.8 × 2.8 mm^2; 280 volumes, acquisition time = 11.5 min).

ARTICLE IN PRESS

Medial temporal lobe segmentation

The perirhinal cortex (PRC), composed of Brodmann areas 35 and 36, and parahippocampal cortex (PHC) were automatically segmented from each participant's T1-weighted image using the *Automated Segmentation for Hippocampal Subfields* (ASHS) software with the ashsT1_atlas_upennpmc_07202018 atlas (43,45). Each segmentation was visually inspected. Failed segmentations were discarded. Left and right structures were merged to limit the number of analyses.

The same segmentation procedure was applied in the IMAP cohort, using identical software and atlas parameters to ensure comparability across cohort (43).

ARTICLE IN PRESS

Structural connectivity assessment

DKI data were preprocessed using FSL (v5.0.9) to correct for susceptibility-induced geometric distortions (topup), eddy currents, and head motion (35). The diffusion kurtosis tensor was estimated using the Diffusional Kurtosis Estimator (DKE v2.6) in MATLAB R2012b (36), followed by spatial smoothing (3.375 mm FWHM Gaussian filter). Derived-maps – including Mean (MK) and Kurtosis Fractional Anisotropy (KFA) – were then co-registered to each subject's T1-weighted image. These two specific DKI metrics were selected to provide a multifaceted biological characterization of WM microstructure: MK summarizes the average degree of diffusion non-Gaussianity across all directions and is often used as a relatively robust global marker of tissue microstructural heterogeneity/restriction. KFA quantifies the directional anisotropy of kurtosis and is sensitive to white matter organization, including fiber coherence and axonal architecture. Together, these metrics offer superior sensitivity over traditional DTI markers for detecting subtle microstructural alterations in complex environments like the MTL.

The procedure used to identify fibers belonging to the AT and PM networks—defined as those passing through the PRC and PHC—is illustrated in Figure 1. The PRC and PHC regions of interest (ROIs) were first rescaled to DKI space and used as seeds for tractography analyses based on diffusion orientation distribution function (dODF) maps. The fiber trajectories were determined using a probabilistic algorithm, modelling the most probable trajectory, consistent with the literature (46). The tractography parameters were selected based on the literature and optimized empirically (47,48). Specifically, the minimum intensity threshold for direction vectors was set at 0.08, the calculation step size was 0.27 mm (1/10 of the voxel size), and the opening angle cone was 40°. Only fibers with lengths between 30 and 1000 mm were considered. One million

ARTICLE IN PRESS

iterations were performed with starting points randomly distributed in both white and gray matter, and cerebrospinal fluid (CSF) was defined as a termination region (46).

Whole-brain connectomes were filtered by the previously defined ROIs (PRC/PHC) to retain only fibers passing through them. Track Density Imaging (TDI) maps (2 maps for each subject at each timepoint) were then extracted from the filtered tractographies. These maps represent the number of fibers passing through each voxel, with signal intensity proportional to the number of fibers (49). TDI images from each subject were coregistered to T1-weighted MRI, spatially normalized in MNI space by applying the deformation parameters from the corresponding T1-weighted MRI segmentation, for inter-individual comparison and masked by the group's WM. To mitigate the influence of outliers, voxel intensities were quantitatively winsorized by applying an upper threshold defined as $Q3 + 1.5 \times (Q3 - Q1)$, where $Q1$ and $Q3$ represent the first and third quartiles based on the distribution of non-zero voxel intensities. Intensities above this threshold were limited to the maximum value observed below it. To highlight the fibers that were specifically passing through PRC versus PHC (and vice versa), the baseline TDI images were smoothed to 2 mm and then compared using paired permutation t-tests (FSL *randomise* command, with TFCE [Threshold-Free Cluster Enhancement]). The resulting statistical maps were then thresholded at $p < 0.05$ with a Family Wise Error (FWE) correction, equating to a 95% confidence interval with no false positives, and subsequently binarized to obtain specific masks of fibers passing through either PRC or PHC.

SC measures were estimated by averaging signal intensities within PRC/PHC fiber pathway masks extracted from the MK and KFA maps.

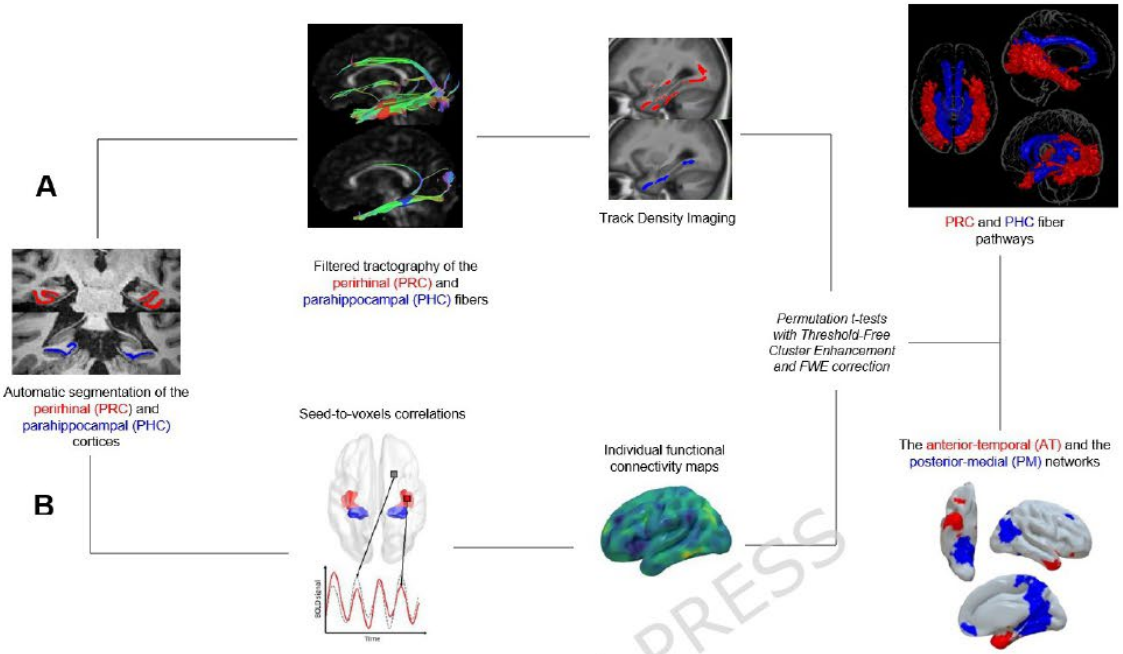


Figure 1 Methodological steps to highlight the PRC and PHC pathways (A) as well as the AT and PM functional connectivity **(B).** Adapted from *Chauveau et al, 2025*. FWE, family wise error; TFCE, threshold-free cluster enhancement.

ARTICLE IN PRESS

As diffusion-weighted imaging was not available in the IMAP cohort, we adopted an alternative approach to estimate WM integrity, following the methodology described in Bejanin et al (50). Specifically, the PRC and PHC fiber pathway masks defined in the Age-Well cohort (see above) were applied to modulated white matter probability maps generated from SPM12 segmentation of each IMAP participant's T1-weighted images. For each participant and each timepoint, WM density was estimated by averaging the signal within the PRC and PHC masks.

Functional connectivity assessment

ARTICLE IN PRESS

Rs-fMRI data were first visually inspected for artifacts, lesions, or signal loss. Artifact detection was further enhanced using the TSDiffana routine. Participants with significant head motion (> 2 mm translation or 2° rotation) were excluded. The preprocessing pipeline, conducted via SPM12 and FSL v6.0.5, included slice-timing correction and realignment to the first volume. To ensure high-quality denoising, an Independent Component Analysis (ICA)-based procedure was performed using FSL-MELODIC. Noise-related components (e.g., motion, vascular, or checkerboard artifacts) were manually identified and regressed out for each subject. For spatial accuracy, a multi-step rigid coregistration was employed to align EPI data onto T1-weighted images by leveraging intermediate scans: (1) EPI onto non-EPI T2*, (2) non-EPI T2* onto T2, and (3) T2 onto T1. To minimize geometric distortions, the EPI images were warped to the non-EPI T2* volumes. Finally, the resulting distortion-corrected volumes were normalized to the MNI template using parameters derived from T1 segmentation, smoothed with a 4 mm FWHM Gaussian kernel, and band-pass filtered (0.01–0.08 Hz) using AFNI.

ARTICLE IN PRESS

The procedure used to estimate FC in the AT and PM networks is the same as in Chauveau et al. (2025). Following the scheme illustrated in Figure 1, the PRC (Brodmann areas 35/36) and PHC —normalized to MNI space—served as seeds for the AT and PM networks, respectively. Nuisance regressors comprised low-frequency drifts, mean signals from WM, CSF, and whole brain (plus their first temporal derivatives), and six rigid-body motion parameters. For each subject, voxel-wise Pearson correlations were computed between the mean time series of each ASHS-T1–derived seed and every gray-matter voxel, producing two connectivity maps per scan (PRC → whole brain; PHC → whole brain). To mitigate susceptibility-induced signal loss, voxels exhibiting substantial dropout were excluded via a combined T1/T2*–derived gray-matter mask thresholded at 0.25.

ARTICLE IN PRESS

Resulting maps were Fisher z-transformed and smoothed with a 6.3 mm FWHM (Full Width at Half Maximum) Gaussian kernel to perform permutation test for the second-level analysis. Indeed, network-specific regions were identified via permutation-based inference (FSL randomize with TFCE; FWE-corrected $p < 0.05$). One-sample t-tests were performed on both perirhinal and parahippocampal maps to retain only voxels significantly connected to each seed, and paired t-tests (perirhinal > parahippocampal, and vice versa) were conducted to isolate regions preferentially connected to each seed. The AT mask consisted of the conjunction between the perirhinal one-sample and perirhinal-to-parahippocampal paired results; the PM mask analogously combined parahippocampal one-sample and paired outputs. Subject-specific AT and PM masks were then generated by intersecting group-level masks with individual gray-matter segmentations (threshold 0.5), excluding seed voxels to prevent autocorrelation. Within these masks, mean positive Fisher-z values from unsmoothed maps were extracted as indices of global AT and PM connectivity. The same pipeline was used in both cohorts.

ARTICLE IN PRESS

Blood sampling

Blood samples were collected in the morning and after an overnight fast. 18 tubes (68 mL) of blood were collected at baseline and 16 tubes (62 mL) at follow-up. Blood glial fibrillary acid protein (GFAP) levels were measured using the SIMOA (Single Molecule Array) technology with commercial Quanterix kits (Neurology 2-plexB #103520) on a HD-X analyzer. Blood samples were detected and 99.3% displayed values above the lower limit of quantification reported for the assay (LLOQ=16.6 pg/mL). Three control samples were run at the beginning and at the end of the plate to assess variability. Intra- and inter-assays coefficients of variation (CV) were of 7.4% and 9.7% for GFAP.

ARTICLE IN PRESS

Amyloid load assessment

18F-AV-45 PET data were co-registered to their corresponding T1-weighted MRI and normalized to the MNI template using deformation parameters from the T1w segmentation procedure. Images were then quantitively normalized using the cerebellar gray matter as the reference region, resulting a global cortical standardized uptake value ratio (SUVRs). Amyloid uptake was extracted and averaged across AD-sensitive regions, including the frontal, temporal and parietal cortices, the precuneus, the anterior striatum, and the insular cortex (51). SUVR values were converted to centiloid following Klunk et al.,(2015) processing method adapted for Florbetapir SUVRs (53). This procedure was previously validated on data from the Global Alzheimer's Association Interactive Network (GAAIN). Participants with a centiloid value superior to 12 were considered Aβ positive and the others negative (54–56). The same pipeline was used in both cohorts

Cognitive composite scores

Four cognitive composite scores were used to capture distinct cognitive domains. All composites were constructed by standardizing constituent test scores using the mean and standard deviation of the full sample at baseline (z-scores), and were subsequently restandardized to facilitate longitudinal interpretation, such that changes reflect shifts in standard deviation units.

The Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite (PACC-5) is a global cognitive measure sensitive to preclinical AD-related decline. It was derived from five neuropsychological measures: the Dementia Rating Scale-2 (total score), the Coding subtest (raw score) of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-IV, the California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II) (delayed recall), the Logical Memory Story B (delayed recall) of the Wechsler Memory Scale

ARTICLE IN PRESS

(WMS)-IV, and the Category Fluency (GREFEX battery; number of animals produced in 2 minutes). The unweighted average of the five resulting z-scores yielded the PACC-5.

The Verbal Episodic Memory Composite was computed from two episodic memory tests, each providing multiple scores: the California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II) and the Logical Memory Story B of the WMS-IV — the same tests used in the PACC-5. Constituent scores included CVLT-II trials 1–5 sum, immediate free recall, and delayed free recall, as well as Logical Memory immediate and delayed free recall. The unweighted average of these five z-scores constituted the composite.

Two additional composites captured Executive Functioning and Attention/Processing Speed. The Executive Functioning Composite was derived from the Digit Span Backward subtest (raw score) of the WAIS-IV, the Trail Making Test Part B (GREFEX battery; response time; TMT-B), the Stroop (GREFEX battery; interference index = response time for interfering – neutral items), and Letter Fluency (GREFEX battery; number of correct words starting with "p" produced in 2 minutes). The Attention/Processing Speed Composite was computed from the Trail Making Test Part A (GREFEX battery; response time), the Stroop (GREFEX battery; naming condition; response time), the Digit Span Forward subtest (raw score) of the WAIS-IV, and the Coding subtest (raw score) of the WAIS-IV. For both composites, Trail Making Test and Stroop scores were reversed prior to averaging so that higher composite scores consistently indicate better performance.

ARTICLE IN PRESS

For both composites, Trail Making Test and Stroop scores were reversed prior to averaging so that higher composite scores consistently indicate better performance.

Statistical analyses

ARTICLE IN PRESS

Statistical analyses were conducted in R version 4.2.2, using the following packages: tidyverse, rstatix, lme4 and emmeans. The ggplot2 R package was used for figure creation.

All analyses were performed on longitudinal data (baseline and follow-up) using linear mixed-effects models, which are well-suited for managing repeated measures within subjects. The models were estimated using restricted maximum likelihood (REML) and incorporated random intercepts for each participant. Covariates included sex, age, years of education, time, intervention group, and body mass index (BMI) and glomerular filtration rate (GFR° for the analysis with GFAP level. Fixed effects were tested for statistical significance using Type II or Type III—for interactions—F-tests, with degrees of freedom approximated via Satterthwaite's method. We assessed the associations between Aβ load and the integrity of PRC and PHC fiber pathways using polynomial models (second order). A total of four models were estimated (2 SC measures for PRC and 2 SC measures for PHC). We further investigated how GFAP levels modulated these relationships by conducting interaction analyses (SC ~ Aβ * GFAP + covariates). Additionally, we investigated the associations between SC and FC, again performing four separate analyses: two measures for PRC fiber pathway integrity in relation to AT FC, and four measures for PHC fiber pathway integrity in relation to PM FC. To further explore the moderating role of Aβ load, interaction analyses (SC ~ FC * Aβ + covariates) were conducted for each of the four models. Finally, p-values across all primary analyses were corrected for multiple comparisons using the False Discovery Rate (FDR) method as described by Benjamini and Hochberg (57).

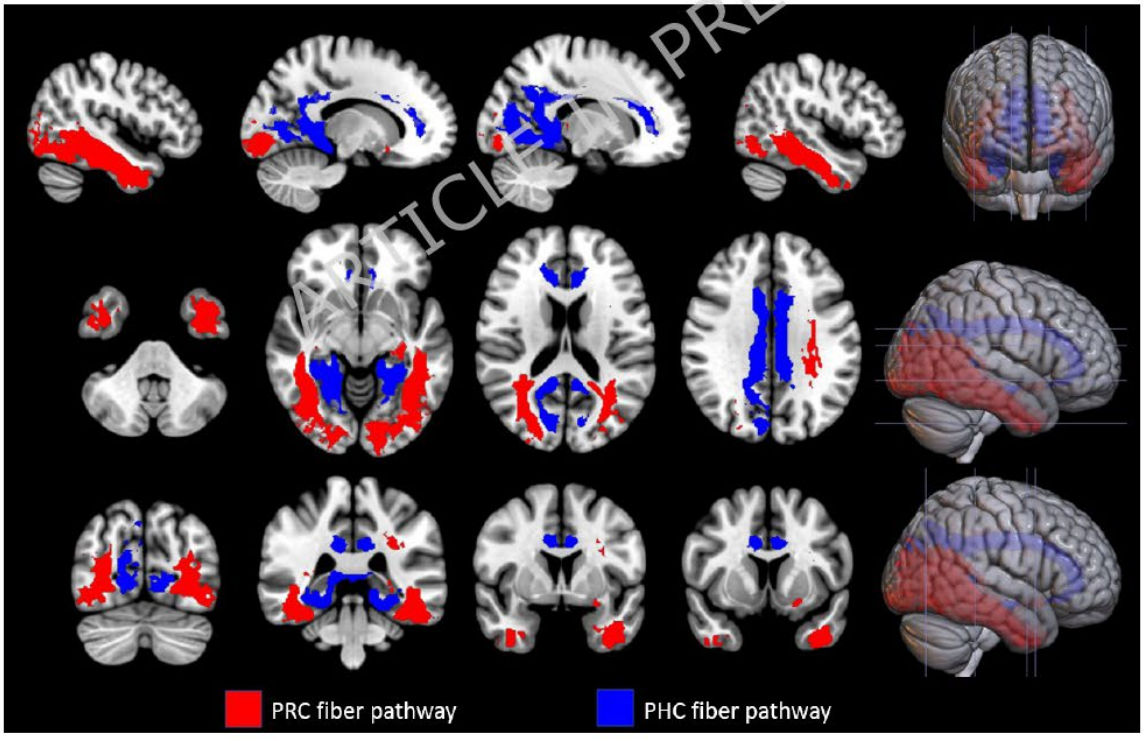
ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

RESULTS

Identification of PRC and PHC fiber pathways

First, we wanted to highlight the WM pathways associated with PRC and PHC, core regions of the AT and PM networks, respectively. We found that the PRC and PHC share common fasciculus, including the hippocampal cingulum and the inferior longitudinal fasciculus (ILF). Note that given the statical design we used (paired t-tests), we also could highlight that the inferior parts of the hippocampal cingulum and ILF were specifically connected to PRC while the superior parts of these tracts were connected to PHC. In addition, the PRC fiber pathway specifically included the thalamic radiations and the corpus callosum, while the PHC fiber pathway specifically included the cingulum and the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) (see Figure 2).



ARTICLE IN PRESS

Figure 2 Spatial distribution of PRC and PHC fiber pathways. White matter fiber pathways specifically associated with the PRC (red) and the PHC (blue) are displayed on a standard MNI brain template. Abbreviation: MNI, Montreal Neurological Institute; PHC, parahippocampal cortex; PRC perirhinal cortex.

Relationship between Aβ load, fibers integrity and neuroinflammation biomarker

As reported in Table 2, Table S1 and illustrated in Figure 3, linear mixed-effects models captured a significant non-linear association between Aβ load (centiloid) and WM microstructure within PRC/PHC pathways. This inverted U-shaped relationship – whereby increasing Aβ load was initially associated with enhanced fiber integrity before declining - was observed across all DKI-derived metrics in the Age-Well cohort and WM integrity measure in the IMAP cohort. To further validate the non-linear nature of this association, we additionally modelled this relationship using Generalized Additive Mixed Models (GAMMs), which allow the shape of the association to be estimated flexibly from the data. GAMMs consistently yielded convergent results (see Table S2).

ARTICLE IN PRESS

SC ~ Aβ + Aβ ² + covariates								
	Integrity measures		**PRC SC**			**PHC SC**		
			F-value	p uncorrected	p_{FDR}	F-value	p uncorrected	p_{FDR}
AgeWell	MK	Aβ	6.3	<0.05*	<0.05*	7.38	<0.01**	<0.01**
		Aβ ²	10.1	<0.01**	<0.01**	9.07	<0.01**	<0.01**
	KFA	Aβ	4.24	<0.05*	<0.05*	15.4	<0.001***	<0.001***
		Aβ ²	8.57	<0.01**	<0.01**	15.6	<0.001***	<0.001***
IMAP		Aβ	7.72	<0.01**	<0.05*	6.55	<0.05*	<0.05*
		Aβ ²	2.13	<0.05*	<0.05*	7.02	<0.05*	<0.05*

Table 2 Relationship between fibers integrity measures and amyloid load. Results from linear mixed-effects models of the form SC ~ Aβ + Aβ ² + covariates (age, sex, education level, intervention group (for Age-Well cohort only), visit) are reported for the PRC and PHC pathways. Significance levels: *p <0.05;

**p <0.01; ***p <0.001. Abbreviations: Aβ, amyloid-β; FDR, false discovery rate; KFA, kurtosis fractional anisotropy, MK, mean kurtosis; PHC, parahippocampal cortex; PRC, perirhinal cortex.

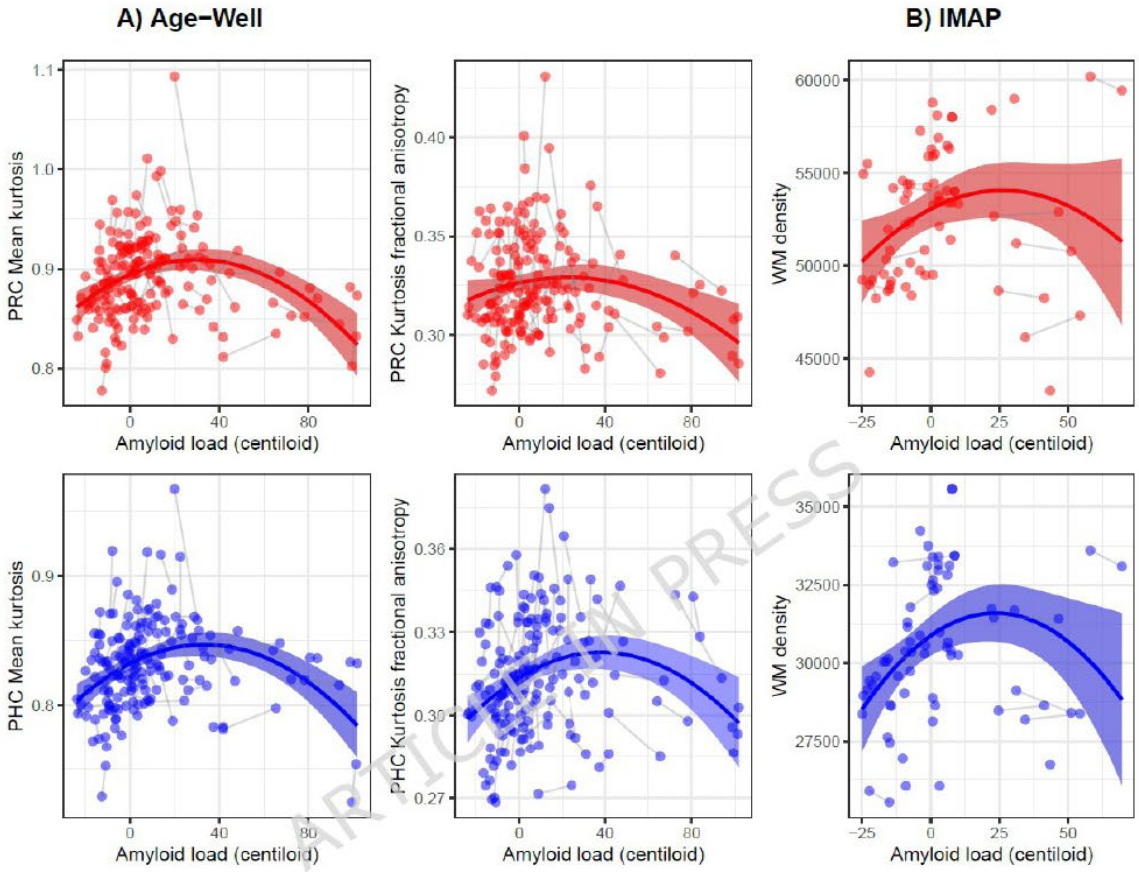


Figure 3 Non-linear association between amyloid burden and fiber integrity in the PRC and PHC pathways across cohorts. Scatter plots illustrating the quadratic relationship between Aβ (centiloid) and fiber integrity for the PRC (red, top row) and PHC (blue, bottom row) pathways. Panel A shows results from the Age-Well cohort. Panel B shows results from the IMAP cohort. Each dot represents one observation, with grey lines connecting repeated measures from the same individual. Abbreviations: Aβ, amyloid-β; KFA, kurtosis fractional anisotropy, MK, mean kurtosis; PHC, parahippocampal cortex; PRC, perirhinal cortex.

ARTICLE IN PRESS

To further characterize this relationship, we identified the tipping point at which the association reverses for each pathway and cohort (see Table 3). In Age-Well, tipping points ranged from 26.8 to 30.5 centiloid for the PRC pathway and from 35 to 38.1 centiloid for the PHC pathway, with only 10–18% of participants exceeding these thresholds. Comparable tipping points were observed in IMAP (39.5 and 22.3 centiloid for PRC and PHC pathways respectively), with similarly small proportions of individuals in the descending phase of the curve (10.3% and 17.6%).

Linear models were tested and none of them showed a significant association between SC measures and Aβ load (see Table S3).

SC ~ Aβ + Aβ ² + covariates							
	Integrity measures	**PRC SC**			**PHC SC**		
		Tipping point	N subjects > TP	% of sample > TP	Tipping point	N subjects > TP	% of sample > TP
Age-Well	MK	30.5	14	15.9	35	10	11.4
	KFA	26.8	16	18.2	38.1	10	11.4
IMAP		39.5	7	10.3	22.3	12	17.6

Table 3 Tipping points of the inverted U-shaped association between amyloid burden and WM integrity. For each cohort, pathway and fiber integrity measures, the tipping point corresponds to the centiloid value at which the association between Aβ load and fiber integrity reverses from positive to negative. N subjects > TP and % of sample > TP indicate the number and proportion of participants whose amyloid load exceeded the tipping point, i.e., those in the descending phase of the curve. Aβ, amyloid- Aβ; KFA, kurtosis fractional anisotropy; MK, mean kurtosis; PHC, parahippocampal cortex; PRC, perirhinal cortex; SC, structural connectivity; TP, tipping point.

In addition, interaction analyses showed that plasma GFAP levels moderated the Aβ – structure relationship for the PHC pathway (see Table 4): among participants with low GFAP levels, an increase of Aβ load was associated with a better integrity of PHC fiber pathway. Conversely, in

ARTICLE IN PRESS

individuals with high GFAP levels, higher Aβ load was associated with poorer fiber integrity for all the PHC fiber pathway integrity measures (see Figure 4 and Table S4 and S5). We also observed a positive association between Aβ load and GFAP level (see Figure S3).

SC ~Aβ *GFAP + covariates								
Integrity measures	**PRC SC**				**PHC SC**			
	F-value	β	p-uncorrected	p_{FDR}	F-value	β	p-uncorrected	p_{FDR}
MK	0.77	-0.125	0.38	0.55	13.23	-0.212	<0.001***	<0.01**
KFA	0.39	-0.093	0.53	0.59	5.46	-0.163	<0.05*	<0.05*

Table 4 interaction between amyloid burden and GFAP on fiber integrity. Results from linear mixed-effects models of the form SC ~ Aβ * GFAP + covariates (age, sex, education level, intervention group, visit, BMI, GFR) are reported for the PRC and PHC pathways, for each fiber integrity measures (MK and KFA). Significance levels: *p <0.05; **p <0.01; ***p <0.001. Abbreviations: Aβ, amyloid-β; BMI, body mass index; FDR, false discovery rate; GFAP, glial fibrillary acidic protein; GFR, glomerular filtration rate; KFA, kurtosis fractional anisotropy; MK, mean kurtosis; PHC, parahippocampal cortex; PRC, perirhinal cortex; SC, structural connectivity

ARTICLE IN PRESS

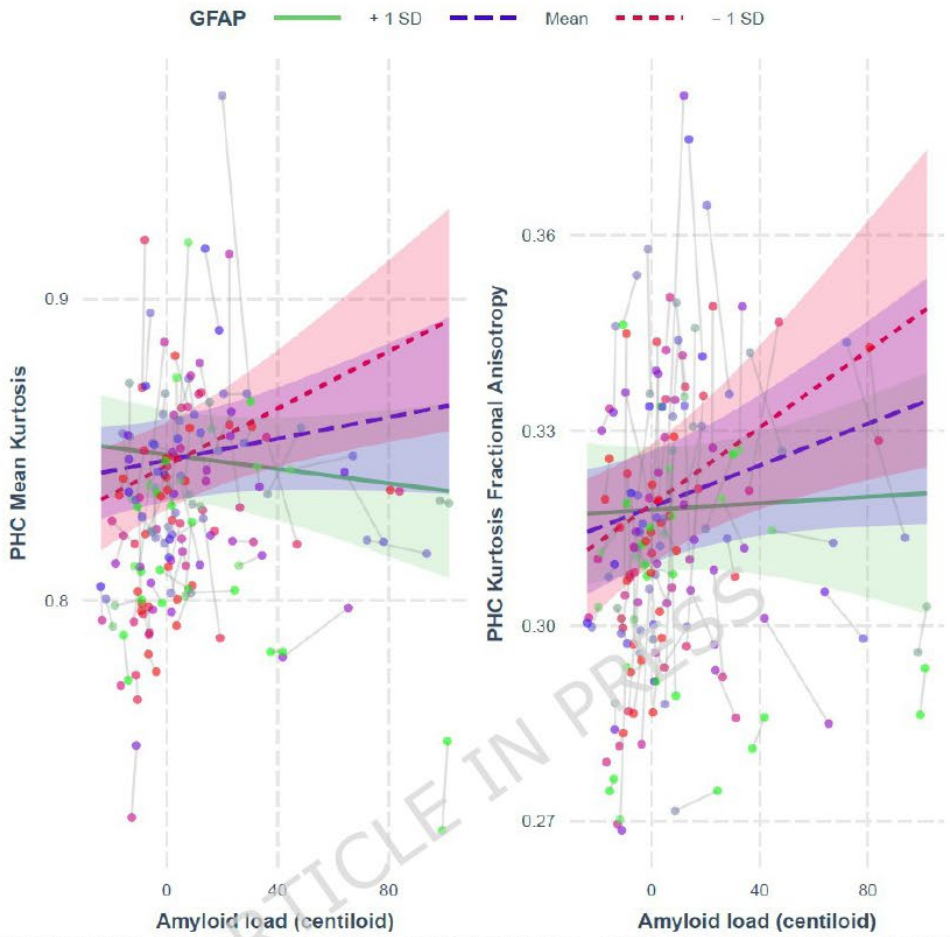


Figure 4 Moderation of GFAP levels on the amyloid burden – PHC fiber integrity association. Scatter plots illustrating the interaction between Aβ (centiloid) and GFAP levels on PHC fiber integrity (MK and KFA). Each dot represents one observation, color-coded according to the individual's GFAP level (green: + 1SD; blue: mean; red: -1SD), with grey lines connecting repeated measures from the same individual. Abbreviations: Aβ, amyloid-β; GFAP, glial fibrillary acidic protein; KFA, kurtosis fractional anisotropy; MK, mean kurtosis; PHC, parahippocampal cortex; PRC, perirhinal cortex; SC, structural connectivity; SD, standard deviation.

Associations between fibers integrity and functional connectivity of MTL subregions, and their interactions with Aβ load

ARTICLE IN PRESS

We aimed to test whether the integrity of PRC/PHC fibers was associated with AT/PM functional connectivity and how Aβ load might moderate these associations. As reported in Table 5, the associations between FC and fiber integrity did not reach statistical significance in either cohort, for any of the networks studied (see Table S6).

FC ~ SC + covariates							
Integrity measures		**PRC SC / AT FC**			**PHC SC / PM FC**		
		F-value	p-uncorrected	p-FDR	F-value	p-uncorrected	p-FDR
Age-Well	MK	0.03	0.85	0.85	0.86	0.35	0.53
	KFA	0.04	0.85	0.85	1.65	0.2	0.36
IMAP		0.878	0.381	0.732	0.386	0.537	0.805

Table 5 Associations between fiber integrity and FC. Results from linear mixed-effects models of the form FC ~ SC + covariates (age, sex, education level, intervention group, visit) are reported for PRC and PHC pathways. Abbreviations: FC, functional connectivity; FDR, false discovery rate; KFA, kurtosis fractional anisotropy; MK, mean kurtosis; PHC, parahippocampal cortex; PRC, perirhinal cortex; SC, structural connectivity.

ARTICLE IN PRESS

However, significant interactions between FC in the AT network and Aβ load on PRC SC were found, and this result was consistent across both cohorts. These results suggested that Aβ load modulates the effect of FC on integrity of PRC fiber pathway. Post-hoc analyses revealed that higher AT FC was associated with greater PRC fiber integrity in individuals with lower Aβ load, but with poorer fiber integrity in individuals with higher Aβ load (see Table 6; Fig. 5; and Table S7 and S8).

ARTICLE IN PRESS

SC ~ FC *Aβ + covariates									
Integrity measures		**PRC SC**				**PHC SC**			
		F-value	β	p-uncorrected	p_{FDR}	F-value	β	p-uncorrected	p_{FDR}
Age-Well	MK	6.08	-0.12	<0.05*	<0.05*	1.63	0.122	0.204	0.408
	KFA	0.06	-0.014	0.811	0.811	0.496	0.044	0.483	0.483
IMAP		5.33	-0.202	<0.05*	0.07.	0.785	-0.109	0.379	0.611

Table 6 interaction between FC and amyloid burden on fiber integrity. Results from linear mixed-effects models of the form SC ~ FC * Aβ + covariates (age, sex, education level, intervention group, visit) are reported for the PRC and PHC pathways, for each fiber integrity measures (MK and KFA). Significance levels: *p <0.05; **p <0.01; ***p <0.001. Abbreviations: Aβ, amyloid-β; FC, functional connectivity; FDR, false discovery rate; KFA, kurtosis fractional anisotropy; MK, mean kurtosis; PHC, parahippocampal cortex; PRC, perirhinal cortex; SC, structural connectivity

ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

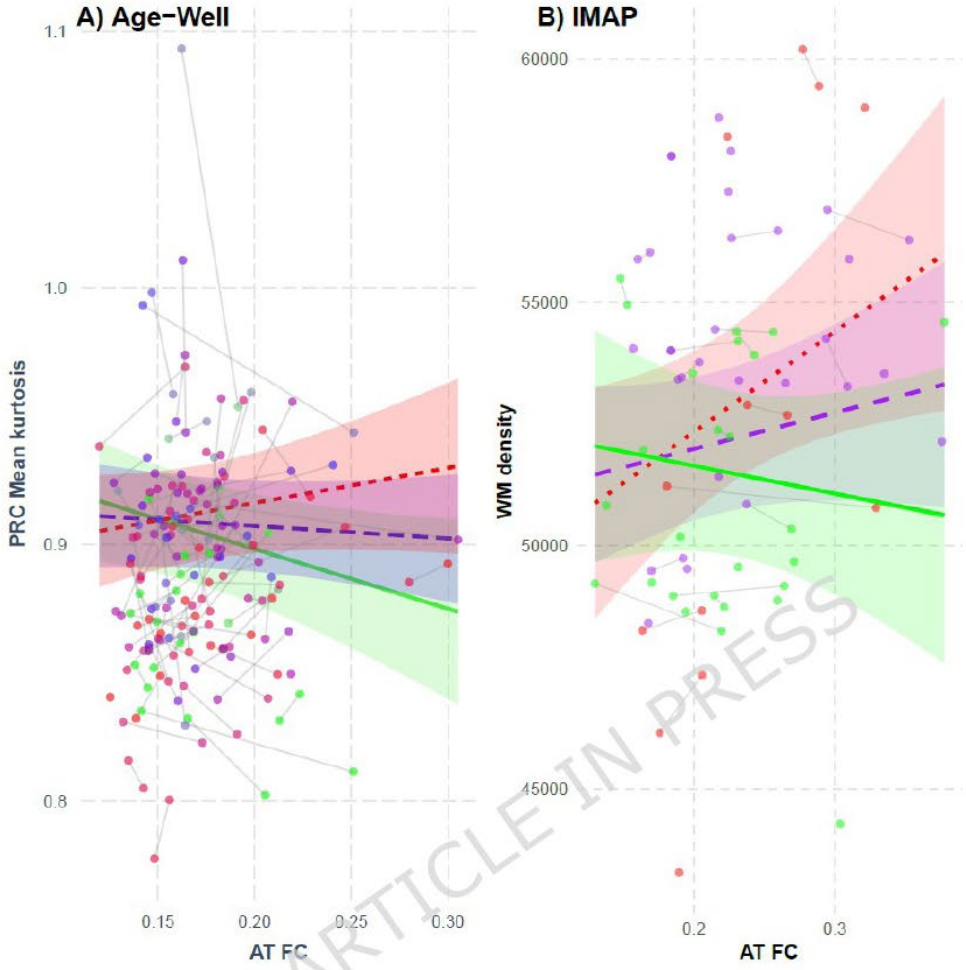


Figure 5 Moderation of amyloid burden on the PRC fiber integrity – AT FC association. Scatter plots illustrating the interaction between AT FC and Aβ levels on PRC fiber integrity (MK). Panel A shows results from the Age-Well cohort. Panel B shows results from the IMAP cohort. Each dot represents one observation, color-coded according to the individual's Aβ level (green: + 1SD; blue: mean; red: -1SD), with grey lines connecting repeated measures from the same individual. Abbreviations: Aβ, amyloid-β; FC, functional connectivity; MK, mean kurtosis; PRC, perirhinal cortex; SC, structural connectivity; SD, standard deviation.

No modulating effect of Aβ load on FC - SC was found (see Table S9).

ARTICLE IN PRESS

Associations between fibers integrity and cognitive performances.

Finally, we aimed to go further testing whether the integrity of PRC/PHC fibers was associated with cognitive performances. As reported in Table 7, only the associations between MK (in both PRC and PHC pathways) and executive functioning composite score did reach statistical significance (Figure 6).

SC ~ cognition composite score + covariates							
Composite scores	**Integrity measures**	**PRC SC**			**PHC SC**		
		F-value	p-uncorrected	p_{FDR}	F-value	p-uncorrected	p_{FDR}
Attention/Speed	MK	0.979	0.324	0.464	1.3	0	0.256
	KFA	0.539	0.464	0.464	2.16	0.144	0.256
Episodic memory	MK	2.26	0.135	0.27	0.122	0.727	0.727
	KFA	0.001	0.98	0.98	0.193	0.661	0.727
Executive functioning	MK	4.74	<0.05*	0.05	6.88	<0.01**	<0.05*
	KFA	0.147	0.702	0.702	0.802	0.372	0.372
PACC-5	MK	0.713	0.4	0.572	0.087	0.768	0.768
	KFA	0.32	0.572	0.572	0.177	0.674	0.768

ARTICLE IN PRESS

Table 7 Associations between fiber integrity and cognitive performances. Results from linear mixed-effects models of the form SC ~ cog + covariates (age, sex, education level, intervention group, visit) are reported for PRC and PHC pathways. Abbreviations: FDR, false discovery rate; KFA, kurtosis fractional anisotropy; MK, mean kurtosis; PHC, parahippocampal cortex; PRC, perirhinal cortex; SC, structural connectivity.

ARTICLE IN PRESS

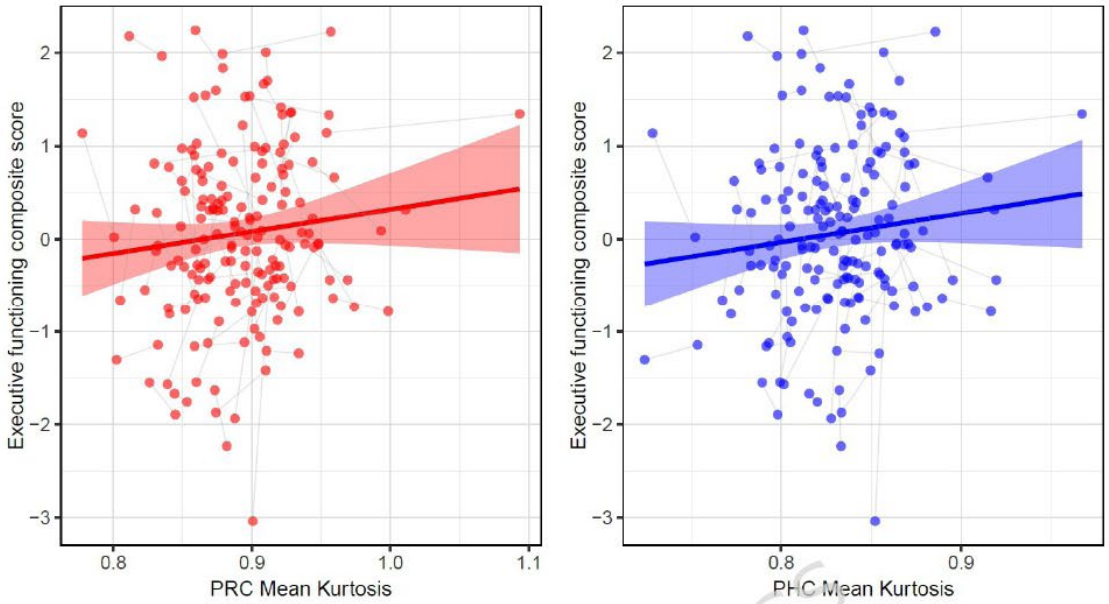


Figure 6 Association of fiber integrity and executive functioning composite score. Scatter plots illustrating the association between PRC fiber integrity (MK) and executive functioning composite score. Each dot represents one observation with grey lines connecting repeated measures from the same individual. Abbreviations: MK, mean kurtosis; PRC, perirhinal cortex; SC, structural connectivity.

ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

DISCUSSION

The AT and PM networks are functionally affected in AD and in aging (16), but structural pathways supporting these functional networks are not fully understood. In order to unravel the complex relationship between SC and FC, in particular in the MTL, this study aimed to i) identify the WM tracts supporting the AT and PM functional networks, ii) investigate how Aβ load and astroglial reactivity affect the integrity of these tracts, and iii) to explore the relationship between structural integrity and functional connectivity within these networks.

First, we found that the PRC fiber pathway included the inferior parts of the hippocampal cingulum and the ILF as well as the thalamic radiation. In contrast, the PHC fiber pathway included the superior parts of the hippocampal cingulum and the ILF as well as the cingulum and the IFOF. While these results are generally consistent with the study by Chen et al. (2020), which aimed to identify the fibers underlying the AT and PM functional networks, we note some differences. In their study, IFOF was identified as supporting the PM network in addition to the AT network. This discrepancy can be attributed to methodological differences, such as the choice of ROIs. Here, we selected a single ROI per network to avoid introducing bias from our hypotheses and to ensure that network definitions were not dependent on other predefined regions. In contrast, Chen et al. defined their networks using multiple ROIs, which constrained their analyses to regions they had predefined as part of the networks. Additionally, we confirmed the specific belonging of fibers to each network by conducting paired-sample t-tests, allowing us to precisely identify the fibers underlying the AT and PM functional networks. Moreover, our methodological framework enables us to distinguish clearly between the anterior and posterior regions, based on the definition of the PRC and PHC as ROIs, rather than using the anterior or posterior hippocampus as seeds, as is usually done.

ARTICLE IN PRESS

Second, our analyses confirmed an inverted U-shaped relationship between fiber integrity and Aβ burden, consistent with previous reports (26,30,32), and replicated here in an independent cohort, suggesting a tipping point where this association reverses. This tipping point estimated in Age-Well ranged from 26.8 to 30.5 centiloid for the PRC pathway and from 35 to 38.1 centiloid for the PHC pathway, with 10 to 18% of participants in the descending phase of the curve. Comparable values were observed in IMAP, supporting the reproducibility of these estimates across cohorts. These thresholds fall within the range commonly associated with early amyloid positivity (typically ~20-30 centiloid (54,58)), suggesting that the reversal occurs at a relatively early and clinically relevant stage od amyloid accumulation. One explanation is neuroinflammation (reflected partially by astroglial reactivity) accompanying early amyloid accumulation: Aβ plaques trigger microglial and astroglial activation (59), which can increase diffusion restriction by expanding into extracellular space. This is supported by evidence linking neuroinflammation to increased gray matter volume in early AD (60,61) and amyloid-related hypertrophy (62,63). However, we found that GFAP moderated this association only in PHC pathways, with high GFAP linked to decreased fiber integrity at high Aβ, which challenges this hypothesis. In this context, it is important to note that the astroglial response, as indicated by GFAP levels, occurs secondary to the microglial response, which represents the primary inflammatory mechanism (64,65). Thus, measuring the microglial response through sTREM2 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2) levels, for example, might reveal a moderating effect that helps explain the phase during which SC is positively associated with Aβ burden. Alternatively, a recent study by Cai et al., (2025) showed the presence of Aβ aggregates at the myelin-axon interface in rodent models, highlighting this region as a critical site for protein aggregation. We can hypothesize that the

ARTICLE IN PRESS

accumulation of Aβ deposits at this interface may increase the volume occupied by fiber tracts, thereby exacerbating physical constraints within the WM.

Based on prior work, we hypothesized opposite SC–FC relationships across networks: a negative association between PRC fiber integrity and AT FC, and a positive association for the PM network, given reports of AT higher FC and PM lower FC in AD (16). While no direct association emerged overall, we found a significant Aβ-dependent effect in the PRC pathway: in low Aβ individuals, higher AT FC related to greater PRC SC, whereas in high Aβ individuals, higher AT FC related to lower PRC SC. This pattern suggests that FC levels are associated with PRC fiber integrity in a Aβ-dependent manner. Notably, this relationship was asymmetric: whereas SC was significantly modulated by FC and Aβ load, the reverse model – FC predicted by SC and Aβ – did not reach significance, providing indirect evidence that FC levels may influence SC rather than merely reflecting a compensatory response to fiber loss. This interpretation is consistent with the AT network's known vulnerability to early tau pathology and its proposed activity-dependent spread (67,68). Critically, the Aβ-dependent modulation of the SC-FC relationship in the PRC pathway was replicated in an independent cohort, strengthening confidence in this finding despite the modest sample size of both cohorts. In contrast, inflammatory effects — indexed by GFAP moderation — were specific to the PHC pathway, aligning with its sensitivity to aging and Aβ pathology (69–71). This pattern highlights two potentially distinct mechanisms of vulnerability: PRC fibers could be specifically linked to functional connectivity levels and associated tau propagation dynamics, while PHC fibers might be more susceptible to amyloid-associated astroglial reactivity.

Finally, among all cognitive domains examines, only executive functioning showed a significant association with MTL fiber integrity, specifically with MK in PHC pathways and as a trend in

ARTICLE IN PRESS

the PRC pathway. This finding is somewhat unexpected given the classical role of the MTL in episodic memory, yet converges with evidence that the PHC pathway – encompassing the posterior cingulum and the IFOF – anatomically bridges medial temporal, parietal and frontal regions known to support cognitive control. Indeed, the cingulum harbors prominent medial and dorsal prefrontal connections and its microstructural integrity has been linked to cognitive control processes, with parahippocampal connections showing independent contributions to executive performance in individuals with mild cognitive impairment (72). Similarly, IFOF integrity has been associated with set-shifting performance as assessed by the TMT-B in healthy adults across the lifespan, consistent with the composition of our executive composite score (73,74). The absence of significant associations with episodic memory, attention or the PACC-5 may reflect the relatively preserved mnemonic functioning of this cognitively unimpaired sample.

Our study has certain limitations, such as the particularly high level of education in the cohort, with an average of one year of post-secondary education, which is notably high for older adults. Thus, the study's findings may not be generalizable to all populations. As education level is considered as a protective factor, including populations with lower education levels might allow us to capture even more pronounced effects. Another limitation of this study is the relatively small sample size, which may affect the generalizability of the findings: while our longitudinal design provided 176 observations, the sample size (n = 88) remains relatively modest for complex moderation analyses. Furthermore, while all analyses were conducted within a longitudinal mixed-effects framework incorporating both timepoints, our design included only two observations per participants, precluding the estimation of individual random slopes and therefore the explicit modelling rates of change (75). As a result, conclusions regarding temporal dynamics and

ARTICLE IN PRESS

directionality remain inferential in nature. It is well established that underpowered interaction analyses can sometimes favor cross-over patterns rather than merely attenuating effects, and while our results align with the theoretical framework, they should be interpreted with caution and require replication in larger independent cohorts. Importantly, however, key findings – namely the non-linear SC-Aβ relationship and the Aβ-dependent SC-FC association – were successfully replicated in an independent cohort, providing initial evidence for their generalizability. Moreover, the absence of tau measures also limits the interpretation of the underlying pathological mechanisms, particularly regarding the potential contribution of tau pathology to longitudinal brain changes. Finally, although the data were collected as part of a randomized clinical trial, the present analyses were observational in nature and therefore do not allow causal conclusions to be drawn. However, a key strength is that all data were acquired at a single center, ensuring consistency across modalities. This is particularly valuable for studies integrating multimodal imaging techniques - such as rs-fMRI, DKI, and Aβ PET - with blood biomarkers, as it minimizes variability and enhances data quality.

ARTICLE IN PRESS

CONCLUSIONS

In summary, our work provides a detailed characterization of MTL tracts within key large-scale networks implicated in AD and aging, elucidating both anatomical and functional underpinnings underlying their vulnerability. Our findings support the hypothesized non-linear association between Aβ load and structural integrity. Furthermore, while we expected direct SC-FC relationships, our results reveal a more complex Aβ-dependent modulation: in the AT systems, higher functional connectivity is associated with reduced structural integrity, specifically in individuals with high amyloid burden. In contrast, the PHC pathway appears more susceptible to astroglial reactivity influences, as indexed by GFAP. By delineating how specific alterations in

ARTICLE IN PRESS

structural and functional connectivity emerge in the preclinical stage, our findings advance the understanding of AD pathophysiology by providing insights into the complex associations between amyloid, neuroinflammation (reflected partially by astroglial reactivity) and connectivity. While these results offer a framework for understanding early disease progression, future studies incorporating tau measures and experimental designs are needed to establish the causal nature of these relationships.

ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

LIST OF ABBREVIATIONS

18F-AV-45: 18F-Florbetapir

AD: Alzheimer's disease

ASHS: Automated segmentation for hippocampal subfields

AT: Anterior-temporal

Aβ: Amyloid-β

BMI: Body mass index

CSF: Cerebrospinal fluid

CU: Cognitively unimpaired

CV: Coefficient of variation

CVLT: California Verbal Learning Test

DKE: Diffusional kurtosis estimator

DKI: Diffusion kurtosis imaging

dODF: Diffusion orientation distribution function

DTI: Diffusion tensor imaging

FC: Functional connectivity

FDR: False discovery rate

FoV: Field of view

FWE: Family wise error

FWHM: Full width at half maximum

GAAIN: Global Alzheimer's association interactive network

GAMM: Generalized additive mixed model

GFAP: Glial fibrillary acidic protein

ARTICLE IN PRESS

GFR: Glomerular filtration rate

IFOF: Inferior fronto-occipital fasciculus

ILF: Inferior longitudinal fasciculus

INSERM: French National Institute of Health and Medical Research

KFA: Kurtosis fractional anisotropy

LLOQ: Lower limit of quantification

MK: Mean kurtosis

MMSE: Mini-Mental State Examination

MNI: Montreal neurological institute

MTL: Medial temporal lobe

NFT: Neurofibrillary tangles

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

PACC-5: Preclinical Alzheimer's cognitive composite

PHC: Parahippocampal cortex

PM: posterior-medial

PRC: Perirhinal cortex

REML: Restricted maximum likelihood

ROI: Region of interest

Rs-fMRI: resting-state functional MRI

SC: Structural connectivity

SIMOA: Single molecule array

sTREM2: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2

SUVR: Standardized uptake value ratio

ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

TDI: Track density imaging

TE: Echo time

TFCE: Threshold-free cluster enhancement

TMT: Trail Making Test

TR: Repetition time

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

WM: White matter

WMS: Wechsler Memory Scale

ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

All participants provided written informed consent prior to participation in accordance with the Declaration of Helsinki. The Age-Well trial was approved by the Nord Ouest II ethics committee (Caen, France) (Clinical Trial Number NCT02977819||https://www.clinicaltrials.gov/; trial registration number: EudraCT: 2016–002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; registration date: 2016–11–25).

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

The dataset analyzed during this study is available from G.C. on reasonable request, for the purpose of replicating procedures and results. The codes used for data analyses can be request from E.S. or R.d.F.

ARTICLE IN PRESS

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Funding

The Age-Well randomized clinical trial is part of the Medit-Ageing project and is supported by the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696), Région Normandie (Label d'Excellence), Fondation d'Entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur, Fondation recherche Alzheimer and Fondation Alzheimer. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) is the sponsor. Funding sources are not involved in the study design, data acquisition, data analysis, data interpretation or manuscript writing

ARTICLE IN PRESS

Author contributions

Conceptualization: ES, RDF

Methodology: ES, LC, BL, JL, GP, GC, RDF

Investigation: LC, BM, EF

Visualization: ES, RDF

Funding acquisition: GP, GC, RDF

Project administration: GP, GC

Supervision: GC, RDF

Writing – original draft: ES, RDF

Writing – review & editing: ES, LC, BL, BM, EF, GP, GC, RDF

ARTICLE IN PRESS

Acknowledgments

The authors thank Marine Faure, Jeanne Lepetit, Marie Saville, and the Cyceron MRI-PET staff members for help with recruitment and neuroimaging data acquisition; INSERM administrative, financial, and legal departments: INSERM Transfert (Delphine Smagghe); Aurélia Cognet and Valérie Lefranc for administrative support; the sponsor (Pole de Recherche Clinique at INSERM, Dr. Hélène Espérou); the Euclid Team (Dr Eric Frison) for data management; and the participants of the study and their families.

ARTICLE IN PRESS

REFERENCES

1. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. Signal Transduct Target Ther. 2024 Aug 23;9(1):211. doi:10.1038/s41392-024-01911-3 PubMed PMID: 39174535; PubMed Central PMCID: PMC11344989.

2. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol (Berl). 1991 Jan;82(4):239–59. PubMed PMID: 1759558.

3. Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. Acta Neuropathol (Berl). 2009 Jul;118(1):5–36. doi:10.1007/s00401-009-0532-1 PubMed PMID: 19381658.

4. Ranganath C, Ritchey M. Two cortical systems for memory-guided behaviour. Nat Rev Neurosci. 2012 Oct;13(10):713–26. doi:10.1038/nrn3338

5. Cassady KE, Adams JN, Chen X, Maass A, Harrison TM, Landau S, et al. Alzheimer's Pathology Is Associated with Dedifferentiation of Intrinsic Functional Memory Networks in Aging. Cereb Cortex. 2021 Oct 1;31(10):4781–93. doi:10.1093/cercor/bhab122

6. Chen X, Cassady KE, Adams JN, Harrison TM, Baker SL, Jagust WJ. Regional Tau Effects on Prospective Cognitive Change in Cognitively Normal Older Adults. J Neurosci. 2021 Jan 13;41(2):366–75. doi:10.1523/JNEUROSCI.2111-20.2020 PubMed PMID: 33219003.

7. de Flores R, Das SR, Xie L, Wisse LEM, Lyu X, Shah P, et al. Medial Temporal Lobe Networks in Alzheimer's Disease: Structural and Molecular Vulnerabilities. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2022 Mar 9;42(10):2131–41. doi:10.1523/JNEUROSCI.0949-21.2021 PubMed PMID: 35086906; PubMed Central PMCID: PMC8916768.

ARTICLE IN PRESS

8. Maass A, Berron D, Harrison TM, Adams JN, La Joie R, Baker S, et al. Alzheimer's pathology targets distinct memory networks in the ageing brain. Brain. 2019 Aug 1;142(8):2492–509. doi:10.1093/brain/awz154

9. Berron D, van Westen D, Ossenkoppele R, Strandberg O, Hansson O. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. Brain. 2020 Apr 1;143(4):1233–48. doi:10.1093/brain/awaa068

10. Chen J, Duan X, Shu H, Wang Z, Long Z, Liu D, et al. Differential contributions of subregions of medial temporal lobe to memory system in amnestic mild cognitive impairment: insights from fMRI study. Sci Rep. 2016 May 17;6(1):26148. doi:10.1038/srep26148

11. Das SR, Pluta J, Mancuso L, Kliot D, Orozco S, Dickerson BC, et al. Increased functional connectivity within medial temporal lobe in mild cognitive impairment. Hippocampus. 2013;23(1):1–6. doi:10.1002/hipo.22051

12. Das SR, Pluta J, Mancuso L, Kliot D, Yushkevich PA, Wolk DA. Anterior and posterior MTL networks in aging and MCI. Neurobiol Aging. 2015 Jan;36:S141-S150.e1. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.041

13. Dautricourt S, de Flores R, Landeau B, Poisnel G, Vanhoutte M, Delcroix N, et al. Longitudinal Changes in Hippocampal Network Connectivity in Alzheimer's Disease. Ann Neurol. 2021;90(3):391–406. doi:10.1002/ana.26168

14. Gour N, Felician O, Didic M, Koric L, Gueriot C, Chanoine V, et al. Functional connectivity changes differ in early and late-onset alzheimer's disease. Hum Brain Mapp. 2014;35(7):2978–94. doi:10.1002/hbm.22379

ARTICLE IN PRESS

15. Hrybouski S, Das SR, Xie L, Wisse LEM, Kelley M, Lane J, et al. Aging and Alzheimer's disease have dissociable effects on local and regional medial temporal lobe connectivity. Brain Commun. 2023 Oct 1;5(5):fcad245. doi:10.1093/braincomms/fcad245

16. Chauveau L, Landeau B, Dautricourt S, Turpin AL, Delarue M, Hébert O, et al. Anterior-temporal network hyperconnectivity is key to Alzheimer's disease: from ageing to dementia. Brain. 2025 Jun 1;148(6):2008–22. doi:10.1093/brain/awaf008

17. Wuestefeld A, Baumeister H, Adams JN, de Flores R, Hodgetts CJ, Mazloum-Farzaghi N, et al. Comparison of histological delineations of medial temporal lobe cortices by four independent neuroanatomy laboratories. Hippocampus. 2024 May;34(5):241–60. doi:10.1002/hipo.23602 PubMed PMID: 38415962; PubMed Central PMCID: PMC11039382.

18. Ding SL, Van Hoesen GW. Organization and Detailed Parcellation of Human Hippocampal Head and Body Regions Based on a Combined Analysis of Cyto- and Chemoarchitecture. J Comp Neurol. 2015 Oct 15;523(15):2233–53. doi:10.1002/cne.23786 PubMed PMID: 25872498.

19. Aggleton JP. Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: implications for hippocampal function. Neurosci Biobehav Rev. 2012 Aug;36(7):1579–96. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.09.005 PubMed PMID: 21964564.

20. Insausti R, Amaral DG. Hippocampal Formation. In: The Human Nervous System [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2026 May 20]. p. 896–942. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123742360100240 doi:10.1016/B978-0-12-374236-0.10024-0

ARTICLE IN PRESS

21. Chen Q, Turnbull A, Baran TM, Lin FV. Longitudinal stability of medial temporal lobe connectivity is associated with tau-related memory decline. eLife. 9:e62114. doi:10.7554/eLife.62114 PubMed PMID: 33382038; PubMed Central PMCID: PMC7803375.

22. Jacobs HIL, Hedden T, Schultz AP, Sepulcre J, Perea RD, Amariglio RE, et al. Structural tract alterations predict downstream tau accumulation in amyloid-positive older individuals. Nat Neurosci. 2018 Mar;21(3):424–31. doi:10.1038/s41593-018-0070-z PubMed PMID: 29403032; PubMed Central PMCID: PMC5857215.

23. Stebbins GT, Murphy CM. Diffusion Tensor Imaging in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. Behav Neurol. 2009;21(1–2):39–49. doi:10.3233/BEN-2009-0234 PubMed PMID: 19847044; PubMed Central PMCID: PMC3010401.

24. Stoub TR, Detoledo-Morrell L, Dickerson BC. Parahippocampal white matter volume predicts Alzheimer's disease risk in cognitively normal old adults. Neurobiol Aging. 2014 Aug;35(8):1855–61. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.153 PubMed PMID: 24656833; PubMed Central PMCID: PMC4069055.

25. Wang C, Stebbins GT, Medina DA, Shah RC, Bammer R, Moseley ME, et al. Atrophy and dysfunction of parahippocampal white matter in mild Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2012 Jan 1;33(1):43–52. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.020

26. Collij LE, Ingala S, Top H, Wottschel V, Stickney KE, Tomassen J, et al. White matter microstructure disruption in early stage amyloid pathology. Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit. 2021 Apr 1;13(1):e12124. doi:10.1002/dad2.12124 PubMed PMID: 33816751; PubMed Central PMCID: PMC8015832.

27. Pichet Binette A, Theaud G, Rheault F, Roy M, Collins DL, Levin J, et al. Bundle-specific associations between white matter microstructure and Aβ and tau pathology in preclinical

ARTICLE IN PRESS

Alzheimer's disease. eLife. 2021 May 13;10:e62929. doi:10.7554/eLife.62929 PubMed PMID: 33983116; PubMed Central PMCID: PMC8169107.

28. Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, Manly JJ, Blum S, Apa Z, et al. Regional White Matter Hyperintensity Volume, Not Hippocampal Atrophy, Predicts Incident Alzheimer Disease in the Community. Arch Neurol. 2012 Dec 1;69(12):1621–7. doi:10.1001/archneurol.2012.1527

29. Kim HR, Lee P, Seo SW, Roh JH, Oh M, Oh JS, et al. Comparison of Amyloid β and Tau Spread Models in Alzheimer's Disease. Cereb Cortex N Y N 1991. 2019 Sep 13;29(10):4291–302. doi:10.1093/cercor/bhy311 PubMed PMID: 30566579; PubMed Central PMCID: PMC7963115.

30. Dong JW, Jelescu IO, Ades-Aron B, Novikov DS, Friedman K, Babb JS, et al. Diffusion MRI biomarkers of white matter microstructure vary nonmonotonically with increasing cerebral amyloid deposition. Neurobiol Aging. 2020 May;89:118–28. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.009 PubMed PMID: 32111392; PubMed Central PMCID: PMC7314576.

31. Pichet Binette A, Theaud G, Rheault F, Roy M, Collins DL, Levin J, et al. Bundle-specific associations between white matter microstructure and Aβ and tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. eLife. 2021 May 13;10:e62929. doi:10.7554/eLife.62929 PubMed PMID: 33983116; PubMed Central PMCID: PMC8169107.

32. Wolf D, Fischer FU, Scheurich A, Fellgiebel A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Non-Linear Association between Cerebral Amyloid Deposition and White Matter Microstructure in Cognitively Healthy Older Adults. J Alzheimers Dis JAD. 2015;47(1):117–27. doi:10.3233/JAD-150049 PubMed PMID: 26402760.

ARTICLE IN PRESS

33. Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, Belbin O, Dols-Icardo O, Vaqué-Alcázar L, et al. APOE4 homozygozity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. Nat Med. 2024 May;30(5):1284–91. doi:10.1038/s41591-024-02931-w PubMed PMID: 38710950.

34. Haller S, Montandon ML, Rodriguez C, Garibotto V, Lilja J, Herrmann FR, et al. Amyloid Load, Hippocampal Volume Loss, and Diffusion Tensor Imaging Changes in Early Phases of Brain Aging. Front Neurosci. 2019 Nov 15;13. doi:10.3389/fnins.2019.01228

35. Kumar A, Fontana IC, Nordberg A. Reactive astrogliosis: A friend or foe in the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neurochem. 2023 Feb;164(3):309–24. doi:10.1111/jnc.15565 PubMed PMID: 34931315.

36. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2024 Aug;20(8):5143–69. doi:10.1002/alz.13859 PubMed PMID: 38934362; PubMed Central PMCID: PMC11350039.

37. Pereira JB, Ossenkoppele R, Palmqvist S, Strandberg TO, Smith R, Westman E, et al. Amyloid and tau accumulate across distinct spatial networks and are differentially associated with brain connectivity. eLife. 2019 Dec 9;8:e50830. doi:10.7554/eLife.50830 PubMed PMID: 31815669; PubMed Central PMCID: PMC6938400.

38. Fjell AM, Sneve MH, Grydeland H, Storsve AB, Amlien IK, Yendiki A, et al. Relationship between structural and functional connectivity change across the adult lifespan: A longitudinal investigation. Hum Brain Mapp. 2016 Sep 22;38(1):561–73. doi:10.1002/hbm.23403 PubMed PMID: 27654880; PubMed Central PMCID: PMC5148650.

ARTICLE IN PRESS

39. Baum GL, Cui Z, Roalf DR, Ciric R, Betzel RF, Larsen B, et al. Development of structure–function coupling in human brain networks during youth. Proc Natl Acad Sci. 2020 Jan 7;117(1):771–8. doi:10.1073/pnas.1912034117

40. Babaeeghazvini P, Rueda-Delgado LM, Gooijers J, Swinnen SP, Daffertshofer A. Brain Structural and Functional Connectivity: A Review of Combined Works of Diffusion Magnetic Resonance Imaging and Electro-Encephalography. Front Hum Neurosci. 2021 Oct 7;15. doi:10.3389/fnhum.2021.721206

41. Liu ZQ, Betzel RF, Misic B. Benchmarking functional connectivity by the structure and geometry of the human brain. Netw Neurosci. 2022 Oct 1;6(4):937–49. doi:10.1162/netn_a_00236

42. Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, Klimecki OM, Marchant NL, Wirth M, et al. The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. Alzheimers Dement N Y N. 2018;4:714–23. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011 PubMed PMID: 30581977; PubMed Central PMCID: PMC6296161.

43. Chauveau L, Kuhn E, Palix C, Felisatti F, Ourry V, de La Sayette V, et al. Medial Temporal Lobe Subregional Atrophy in Aging and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. Front Aging Neurosci. 2021;13:750154. doi:10.3389/fnagi.2021.750154 PubMed PMID: 34720998; PubMed Central PMCID: PMC8554299.

44. de Flores R, Mutlu J, Bejanin A, Gonneaud J, Landeau B, Tomadesso C, et al. Intrinsic connectivity of hippocampal subfields in normal elderly and mild cognitive impairment patients. Hum Brain Mapp. 2017 Oct;38(10):4922–32. doi:10.1002/hbm.23704 PubMed PMID: 28653793; PubMed Central PMCID: PMC6866942.

ARTICLE IN PRESS

45. Xie L, Wisse LEM, Pluta J, de Flores R, Piskin V, Manjón JV, et al. Automated segmentation of medial temporal lobe subregions on in vivo T1-weighted MRI in early stages of Alzheimer's disease. Hum Brain Mapp. 2019;40(12):3431–51. doi:10.1002/hbm.24607

46. Glenn GR, Helpern JA, Tabesh A, Jensen JH. Optimization of white matter fiber tractography with diffusional kurtosis imaging: DKI Tractography. NMR Biomed. 2015 Oct;28(10):1245–56. doi:10.1002/nbm.3374

47. Behrens TEJ, Woolrich MW, Walton ME, Rushworth MFS. Learning the value of information in an uncertain world. Nat Neurosci. 2007 Sep;10(9):1214–21. doi:10.1038/nn1954

48. Jbabdi S, Johansen-Berg H. Tractography: where do we go from here? Brain Connect. 2011;1(3):169–83. doi:10.1089/brain.2011.0033 PubMed PMID: 22433046; PubMed Central PMCID: PMC3677805.

49. Pannek K, Mathias JL, Bigler ED, Brown G, Taylor JD, Rose SE. The average pathlength map: a diffusion MRI tractography-derived index for studying brain pathology. NeuroImage. 2011 Mar 1;55(1):133–41. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.010 PubMed PMID: 21147236.

50. Bejanin A, Desgranges B, La Joie R, Landeau B, Perrotin A, Mézenge F, et al. Distinct white matter injury associated with medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's versus semantic dementia. Hum Brain Mapp. 2017 Apr;38(4):1791–800. doi:10.1002/hbm.23482 PubMed PMID: 27981671; PubMed Central PMCID: PMC6866822.

51. Besson FL, La Joie R, Doeuvre L, Gaubert M, Mézenge F, Egret S, et al. Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2015 Jul 22;35(29):10402–11. doi:10.1523/JNEUROSCI.0150-15.2015 PubMed PMID: 26203136; PubMed Central PMCID: PMC6605120.

ARTICLE IN PRESS

52. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, Benzinger TL, Devous MD, Jagust WJ, et al. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2015 Jan;11(1):1-15.e1-4. doi:10.1016/j.jalz.2014.07.003 PubMed PMID: 25443857; PubMed Central PMCID: PMC4300247.

53. Navitsky M, Joshi AD, Kennedy I, Klunk WE, Rowe CC, Wong DF, et al. Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale. Alzheimers Dement. 2018;14(12):1565–71. doi:10.1016/j.jalz.2018.06.1353

54. La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, Borys E, Boxer AL, DeCarli C, et al. Multisite study of the relationships between antemortem [11C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. Alzheimers Dement. 2019;15(2):205–16. doi:10.1016/j.jalz.2018.09.001

55. Doré V, Krishnadas N, Bourgeat P, Huang K, Li S, Burnham S, et al. Relationship between amyloid and tau levels and its impact on tau spreading. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jul 1;48(7):2225–32. doi:10.1007/s00259-021-05191-9

56. Amadoru S, Doré V, McLean CA, Hinton F, Shepherd CE, Halliday GM, et al. Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2020 Mar 4;12(1):22. doi:10.1186/s13195-020-00587-5

57. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. J R Stat Soc Ser B Methodol. 1995;57(1):289–300. doi:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x

ARTICLE IN PRESS

58. Doré V, Krishnadas N, Bourgeat P, Huang K, Li S, Burnham S, et al. Relationship between amyloid and tau levels and its impact on tau spreading. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jul;48(7):2225–32. doi:10.1007/s00259-021-05191-9

59. Kumar A, Fontana IC, Nordberg A. Reactive astrogliosis: A friend or foe in the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neurochem. 2023 Feb;164(3):309–24. doi:10.1111/jnc.15565 PubMed PMID: 34931315.

60. Femminella GD, Dani M, Wood M, Fan Z, Calsolaro V, Atkinson R, et al. Microglial activation in early Alzheimer trajectory is associated with higher gray matter volume. Neurology. 2019 Mar 19;92(12):e1331–43. doi:10.1212/WNL.0000000000007133 PubMed PMID: 30796139; PubMed Central PMCID: PMC6511099.

61. Gispert JD, Suárez-Calvet M, Monté GC, Tucholka A, Falcon C, Rojas S, et al. Cerebrospinal fluid sTREM2 levels are associated with gray matter volume increases and reduced diffusivity in early Alzheimer's disease. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2016 Dec;12(12):1259–72. doi:10.1016/j.jalz.2016.06.005 PubMed PMID: 27423963.

62. Fortea J, Vilaplana E, Alcolea D, Carmona-Iragui M, Sánchez-Saudinos MB, Sala I, et al. Cerebrospinal fluid β-amyloid and phospho-tau biomarker interactions affecting brain structure in preclinical Alzheimer disease. Ann Neurol. 2014 Aug;76(2):223–30. doi:10.1002/ana.24186 PubMed PMID: 24852682.

63. Haller S, Montandon ML, Rodriguez C, Garibotto V, Lilja J, Herrmann FR, et al. Amyloid Load, Hippocampal Volume Loss, and Diffusion Tensor Imaging Changes in Early Phases of Brain Aging. Front Neurosci. 2019;13:1228. doi:10.3389/fnins.2019.01228 PubMed PMID: 31803008; PubMed Central PMCID: PMC6872975.

ARTICLE IN PRESS

64. Di Benedetto G, Burgaletto C, Bellanca CM, Munafò A, Bernardini R, Cantarella G. Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: From Neuroinflammation to Ca2+ Homeostasis Dysregulation. Cells. 2022 Sep 1;11(17):2728. doi:10.3390/cells11172728 PubMed PMID: 36078138; PubMed Central PMCID: PMC9454513.

65. Han J, Zhang Z, Zhang P, Yu Q, Cheng Q, Lu Z, et al. The roles of microglia and astrocytes in neuroinflammation of Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2025 May 7;19:1575453. doi:10.3389/fnins.2025.1575453

66. Cai Y, Pinheiro-de-Sousa I, Slobodyanyuk M, Chen F, Huynh T, Kanyo J, et al. Myelin-axon interface vulnerability in Alzheimer's disease revealed by subcellular proteomics and imaging of human and mouse brain. Nat Neurosci. 2025 Jul;28(7):1418–35. doi:10.1038/s41593-025-01973-8 PubMed PMID: 40514588.

67. Roemer-Cassiano SN, Wagner F, Evangelista L, Rauchmann BS, Dehsarvi A, Steward A, et al. Amyloid-associated hyperconnectivity drives tau spread across connected brain regions in Alzheimer's disease. Sci Transl Med. 2025 Jan 22;17(782):eadp2564. doi:10.1126/scitranslmed.adp2564 PubMed PMID: 39841807.

68. Vogel JW, Corriveau-Lecavalier N, Franzmeier N, Pereira JB, Brown JA, Maass A, et al. Connectome-based modelling of neurodegenerative diseases: towards precision medicine and mechanistic insight. Nat Rev Neurosci. 2023 Oct;24(10):620–39. doi:10.1038/s41583-023-00731-8 PubMed PMID: 37620599.

69. de Flores R, Das SR, Xie L, Wisse LEM, Lyu X, Shah P, et al. Medial Temporal Lobe Networks in Alzheimer's Disease: Structural and Molecular Vulnerabilities. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2022 Mar 9;42(10):2131–41. doi:10.1523/JNEUROSCI.0949-21.2021 PubMed PMID: 35086906; PubMed Central PMCID: PMC8916768.

ARTICLE IN PRESS

70. Maass A, Berron D, Harrison TM, Adams JN, La Joie R, Baker S, et al. Alzheimer's pathology targets distinct memory networks in the ageing brain. Brain. 2019;142(8):2492–509. doi:10.1093/brain/awz154

71. Hojjati SH, Butler TA, de Leon M, Gupta A, Nayak S, Luchsinger JA, et al. Inter-network functional connectivity increases by beta-amyloid and may facilitate the early stage of tau accumulation. Neurobiol Aging. 2025 Apr;148:16–26. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2025.01.005 PubMed PMID: 39879839.

72. Metzler-Baddeley C, Jones DK, Steventon J, Westacott L, Aggleton JP, O'Sullivan MJ. Cingulum microstructure predicts cognitive control in older age and mild cognitive impairment. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2012 Dec 5;32(49):17612–9. doi:10.1523/JNEUROSCI.3299-12.2012 PubMed PMID: 23223284; PubMed Central PMCID: PMC6621654.

73. Perry ME, McDonald CR, Hagler DJ, Gharapetian L, Kuperman JM, Koyama AK, et al. White matter tracts associated with set-shifting in healthy aging. Neuropsychologia. 2009 Nov;47(13):2835–42. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.008 PubMed PMID: 19540862; PubMed Central PMCID: PMC2749901.

74. Arbuthnott K, Frank J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. J Clin Exp Neuropsychol. 2000 Aug;22(4):518–28. doi:10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;FT518 PubMed PMID: 10923061.

75. Barr DJ, Levy R, Scheepers C, Tily HJ. Random effects structure for confirmatory hypothesis testing: Keep it maximal. J Mem Lang. 2013 Apr 1;68(3):255–78. doi:10.1016/j.jml.2012.11.001

2.2. Soussi, C., Gonneaud, J., Cabé, N., Laniepce, A., Marchant, N. L., Collette, F., de Flores, R., Foyard, E., Landeau, B., Mezenge, F., Chételat, G., Segobin, S., Pitel, A. L., & Medit-Ageing Research Group (2026). *Higher amyloid deposition and lower white matter volume in cognitively healthy seniors exceeding French alcohol recommendations. EBioMedicine,* 130, 106376. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2026.106376

Higher amyloid deposition and lower white matter volume in cognitively healthy seniors exceeding French alcohol recommendations

Célia Soussi,[a] Julie Gonneaud,[a] Nicolas Cabé,[a,b] Alice Laniepce,[a,c] Natalie L. Marchant,[d] Fabienne Collette,[e,f] Robin de Flores,[a] Emilie Foyard,[a] Brigitte Landeau,[a] Florence Mezenge,[a] Gaël Chételat,[a] Shailendra Segobin,[g,i] and Anne-Lise Pitel,[a,h,*,i] on behalf of the Medit-Ageing Research Group

[a]Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, UA20, NeuroPresage, Cyceron, 14000, Caen, France
[b]Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, France
[c]Normandie Univ, UNIROUEN, CRFDP (EA 7475), Rouen, France
[d]Division of Psychiatry, University College London, London, United Kingdom
[e]GIGA-CRC, In Vivo Imaging, Université de Liège, Liège, Belgium
[f]Belgian National Fund for Scientific Research (F.R.S.-FNRS), Brussels, Belgium
[g]Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, NIMH, 14000, Caen, France
[h]Institut Universitaire de France (IUF), 75005, Paris, France

eBioMedicine
2026;130: 106376
Published Online xxx
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2026.106376

Summary

Background Older adults are particularly vulnerable to alcohol's effects. Our aim was to establish whether differences in neurocognitive health exist between cognitively healthy seniors, depending on whether they follow recent French health recommendations for stricter drinking limits beyond age 65.

Methods We conducted a retrospective cross-sectional study including 133 community-dwelling cognitively healthy participants aged over 65 from the Age-Well Study. Based on their compliance with recommendations, participants were classified as lower-risk or higher-risk. Neurocognitive health was assessed comprehensively through standard cognitive testing, and voxel-wise analyses of structural integrity and cortical amyloid PET burden.

Findings Higher-risk participants displayed more neocortical amyloid deposition ($F = 7.577$; $p = 0.007$; $d = 0.553$) and lower cerebral volume, in the absence of a difference in cognition ($p > 0.1$).

Interpretation These results highlight that alcohol consumption exceeding age-specific recommendations is associated with lower brain integrity, notably including elevated amyloid burden, a biomarker strongly linked with higher risk of Alzheimer's disease–related cognitive decline and dementia. Our findings emphasise the importance of strict adherence to lower-risk thresholds in older populations.

Funding European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme (No 667696); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM); Fondation Entrepreneurs MMA; FONDATION ALZHEIMER; Région Normandie; Fondation Recherche Alzheimer; Association France Alzheimer; Fondation de France; Institut pour la Recherche en Santé Publique (IRESP).

Copyright © 2026 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Keywords: Alcohol consumption; Older adults; Structural MRI; 18F-florbetapir PET; Alzheimer's disease; Public health guidelines

Introduction

Vulnerability to alcohol increases with age.[1] A reduction in enzymatic activity is observed in the gastric and hepatic systems,[2,3] altering alcohol metabolisation. Ageing is also associated with a reduced ratio of lean body mass to fat mass and with a lower proportion of body water, reducing the volume of alcohol distribution. These physiological changes result in higher blood

*Corresponding author. Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, UA20, NeuroPresage, Cyceron, 14000, Caen, France.
E-mail address: anne-lise.pitel@unicaen.fr (A.-L. Pitel).
[i]These authors equally contributed to this work.

Research in context

Evidence before this study

We searched PubMed for articles written in English and published on or before December 2025. The search terms used were combinations of the following: 'alcohol', 'drinking', 'ethanol', 'older adults', 'ageing', 'cognition', 'dementia', 'neurocognitive disorder', 'neuroimaging', 'amyloid', and 'Alzheimer's disease'. Extensive evidence exists to demonstrate the adverse effects of heavy alcohol consumption on neurocognitive health. Nevertheless, the findings related to low-to-moderate consumption are inconsistent due to a number of methodological limitations. Neuroimaging studies assessing the relationship between alcohol consumption and amyloid burden remain limited. No study has operationalised alcohol consumption according to adherence to age-specific recommendations.

Added value of this study

This study is one of the few to examine neurocognitive health, structural brain integrity, and cortical amyloid burden in cognitively healthy older adults, according to adherence to age-specific national alcohol consumption guidelines. This study utilised a well-characterised community-based cohort and multimodal neuroimaging techniques to reveal that individuals who exceed recent French recommendations for adults aged over 65 years exhibit altered cerebral integrity despite preserved cognitive performance. It is noteworthy that the present study provides evidence of greater neocortical amyloid deposition associated with higher-risk alcohol consumption.

Implications of all the available evidence

The findings of this study indicate that exceeding age-specific recommendations for alcohol consumption is associated with poorer brain integrity, including neuropathology related to Alzheimer's disease, even in older adults without cognitive impairment. The findings of this study lend support to the implementation and dissemination of alcohol consumption guidelines that are age-specific. The results may encourage stricter adherence to alcohol guidelines among older adults, but also call for more comprehensive communication with the general population and healthcare workers about the increased risk associated with alcohol consumption as people age.

concentration of ethanol for an equivalent dose.[4] Overall, older adults are exposed to increased risks associated with alcohol consumption, notably regarding falls and related injuries, cardiovascular health,[5] liver health,[6] sleep disorders,[7] drug interactions,[8] and cognitive impairment.[9,10]

There is vast evidence of the detrimental effects of excessive alcohol consumption on cerebral integrity, cognition, risk of overall dementia and Alzheimer's disease in the general population of middle-aged and older adults.[9–13] However, there is surprisingly no consensus regarding low-to-moderate alcohol consumption on neurocognitive health, with data indicating either a linear relationship (i.e., a dose–response harmful effect)[14–18] or a J-shaped relationship (i.e., a "protective" effect of low-to-moderate alcohol consumption).[9,11–13,19–24] These apparent protective effects may actually result from several methodological biases: survival bias, inclusion of former drinkers in the abstinent group and confounding variables.[21] The latter is even more important since studies show that older adults with low-to-moderate consumption often have higher levels of education[14,25–27] and socio-economic levels[26,28]—two proxies of cognitive reserve— than abstainers. Cognitive reserve may therefore play a key role in the relationship between alcohol consumption and neurocognitive measures.[14,25] Other potentially confounding variables are of importance, such as psychiatric symptoms,[29–33] use of medical treatment,[8] smoking[34(preprint)] or *APOE* ε4 status.[35] The latter should notably be controlled in studies investigating links between alcohol and amyloid burden, given the strong association between this genetic risk factor of Alzheimer's disease and amyloid accumulation.[36]

Age-specific health guidelines regarding alcohol consumption have only been proposed in the US[37,38] and, more recently, in France.[39] New French guidelines regarding alcohol consumption for adults aged 65 and over define a low-risk alcohol consumption below 2 standard drinks (one standard drink = ~10g of pure ethanol in France) per occasion and 7 standard drinks per week (compared to 10 standard drinks per week for adults under the age of 65, or for all groups before 2022).[39] As it is now admitted that there is no safe level of alcohol consumption for global health,[40] these thresholds are meant to define a lower risk. These recommendations are an interesting tool to define groups of drinkers as they allow higher-risk consumption to be defined by both weekly and per occasion intake, as opposed to previous studies, which often focus solely on the number of drinks per week. In a context of a persistent lack of consensus regarding the impact of low-to-moderate alcohol consumption, this study aims to establish whether differences in cognition, cerebral integrity and amyloid burden exist in cognitively healthy older adults, depending on whether they follow or not French public health recommendations regarding low-risk alcohol consumption thresholds in seniors. To control for potentially confounding variables, we investigated whether groups differed in terms of demographics, anxiety and depressive symptoms, genetic risk for Alzheimer's disease (*APOE*4

status), lifestyle factors that could influence cognitive reserve, smoking or medical treatments.

Given the lack of consensus in the literature, we cautiously hypothesised that exceeding recommended thresholds would be associated with some subtle but detectable differences in neurocognitive integrity, even within a cognitively healthy population, reflected by lower cognitive performance and/or lower brain integrity in participants with higher-risk alcohol consumption.

Methods

Participants

Of 157 participants initially assessed, 137 community-dwelling cognitively healthy older adults were enrolled in the Age-Well randomised controlled trial of the Medit-Ageing European project (NCT02977819).[41] Baseline data of 133 participants were included in the present study (Supplementary Figure S1). The details of the inclusion and exclusion criteria are described in a previous publication[41] and are listed in the Supplementary Materials. Participants underwent an assessment that included a comprehensive behavioural and neuroimaging evaluation within a maximum period of 2 months from November 2016 until April 2018.

Measurements

For all participants, biological sex and education level (in years) were self-reported at inclusion.

Alcohol consumption

Participants completed a self-administered questionnaire assessing their alcohol consumption over the past 12 months. They reported the frequency of their alcohol consumption and the typical quantity of standard drinks of alcohol consumed per drinking occasion over the past year. Based on these answers, the individual number of drinks per week was computed by multiplying the frequency by the typical quantity consumed per occasion.

Participants were divided into two groups (lower-risk and higher-risk) based on current French governmental recommendations (2022) on alcohol drinking for adults aged 65 and over.[39] These recommendations have been elaborated using opinions and recommendations from the *Société française de gériatrie et de gérontologie* and the *Société française d'alcoologie*,[42] *Santé publique France*,[39] the *American Geriatric Society*[37] and the *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* in the U.S.[38] The recommendations include two criteria: one related to the number of drinks per occasion ($\leq$2 drinks per occasion) and another one related to the number of drinks per week ($\leq$7 drinks per week).

Cognition

Neuropsychological evaluation encompassed standardised assessments of episodic memory, executive functioning and attention-processing speed. For each domain, a composite score was computed by averaging outcome measures of each neuropsychological test using the mean and standard deviation of the entire group (Z-scores).

A verbal episodic memory composite score was created from two established measures of episodic memory: The California Verbal Learning Test, second edition (CVLT-II) and the Wechsler Memory Scale (WMS) IV Logical Memory, Story B. We first standardised the scores for each of their constituent parts. For the CVLT-II, this included the sum of trials 1–5, immediate free recall, and delayed free recall. For Logical Memory, this included immediate and delayed free recalls. The unweighted average of these five z-scores yielded the verbal episodic memory composite score.

An executive functioning score was computed by averaging the standardised scores of Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV) Digit Span backward (raw score),[43] Trail Making Test Part B (response time), Stroop interference index (response time for interfering-neutral items) and Letter Fluency (raw score).[44]

An attention-processing speed composite was computed by averaging the standardised scores on the Trail Making Test Part A (response time), Stroop naming (response time), WAIS IV Digit Span forward (raw score) and Coding (raw score).[43]

Trail Making Test and Stroop scores were reversed so that higher individual scores and therefore higher total compound scores indicate better performance.

Cerebral integrity

Acquisition. All participants were scanned using the same magnetic resonance imaging (MRI; Philips Achieva 3.0T scanner) and positron emission imaging (PET; Discovery RX VCT 64 PET-CT scanner, General Electric Healthcare) cameras at the Cyceron Center (Caen, France).

A high-resolution T1-weighted structural image was acquired using a 3D fast-field echo sequence (sagittal; repetition time (RT), 7.1 ms; echo time (ET), 3.3 ms; flip angle, 6°; field of view (FOV), 256 × 256 mm^2, 180 slices, voxel size: 1 × 1 × 1 mm^3) and a 3D fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR; sagittal; RT, 4800 ms; ET, 272 ms; inversion time, 1650 ms; flip angle, 40°; FOV, 250 × 250 mm^2, 180 slices, voxel size: 0.98 × 0.98 × 1 mm^3).

Then, an echo-planar imaging/spin echo diffusion weighted sequence (DKI) was performed at multiple shells: 3b-values (0, 1000, 2000 s/mm2) (axial; 30 directions; TR = 6100 ms; TE = 101 ms; FOV, 216 × 216 mm^2, 48 slices, voxel size: 2.7 × 2.7 × 2.7 mm^3) and additional blips images with b = 0 s/mm 2 (number of signal averages, 9) were acquired in the reverse phase encoding direction for susceptibility distortion.

18F PET (Fluorine-18 florbetapir positron emission tomography) scans were acquired with a resolution of $3.76 \times 3.76 \times 4.9$ mm^3 (field of view = 157 mm). Forty-seven planes were obtained with a voxel size of $1.95 \times 1.95 \times 3.27$ mm^3. A transmission scan was performed for attenuation correction before the PET acquisition. A 10-min scan was acquired 50 min after the intravenous injection of ~4MBq/kg of Florbetapir.

Preprocessing. Using SPM12, T1-weighted images, aided by corresponding FLAIR images, were segmented into grey matter, white matter and cerebrospinal fluid and normalised to the Montreal Neurological Institute (MNI) space. Grey matter normalised segments were modulated to preserve brain volumes and the resultant images were smoothed using an 8-mm full-width half-maximum (FWHM) Gaussian kernel. Unmodulated images were averaged and thresholded at 0.5 to create grey matter and white matter binary masks for statistical analyses.

DKI images underwent correction for susceptibility artefacts, eddy current distortions, and subject motion using Functional MRI of the Brain diffusion toolbox (FSL 5.0.9). DKI data were processed using MATLAB R2012b (MathWorks) and diffusional kurtosis estimator software (DKE, version 2.6) to estimate the diffusional kurtosis tensor. Images were smoothed using a $3.375 \times 3.375 \times 3.375$ mm FWHM Gaussian filter. Mean diffusion (MD) and fractional anisotropy (FA) maps were extracted from the DKE, co-registered to the T1-weighted MRI, and normalised to the MNI template by applying the deformation parameters from the corresponding T1-weighted MRI. The resultant images were further smoothed with a 6.7-mm FWHM Gaussian kernel, so that the final smoothness of DKI images was the same as anatomical MRI images ($8 \times 8 \times 8$ mm^3). Images were then masked to exclude non-white matter voxels from the analyses.

18F-PET images were co-registered onto their corresponding MRI and normalised to the MNI template using deformation parameters from the T1-weighted segmentation procedure. Images were then quantitatively normalised using the cerebellar grey matter as the reference region, resulting in standardised uptake value ratios (SUVRs). Images were smoothed using a 10-mm FWHM Gaussian kernel for voxel-wise analyses. A neocortical mask including the entire grey matter, except the cerebellum, occipital and sensory motor cortices, hippocampi, amygdala and basal nuclei[45] was applied during statistical analyses. Neocortical SUVr values were also transformed to Centiloids[46] (see Supplementary Method for details). PET data and DKI images were missing for one participant in the lower-risk group.

Potentially confounding variables

APOE genotype was determined using a standardised protocol involving a polymerase chain reaction-based assay that uses HhaI restriction enzymes to digest the PCR products, and separates the resulting digestion fragments by electrophoresis on polyacrylamide gels.[47] To establish ***APOE4* status**, *APOE4* carriers were defined as carriers of one or two ε4 alleles. Individuals with no ε4 allele were defined as *APOE4* non-carriers.

Regarding psychiatric symptoms, depression symptoms were measured with the Geriatric Depression Scale (GDS).[48] Trait anxiety was measured with the State-Trait Anxiety Inventory B (STAI-B).[49]

To assess lifestyle factors that could influence cognitive reserve, the Lifetime of Experience Questionnaire (LEQ)[50] was used. The LEQ was adapted, harmonised, and validated across France, Germany, Spain and the United Kingdom in the context of the EU-funded project Medit-Ageing (Age-Well and SCD-Well). This questionnaire was used to assess participants' engagement in complex mental activities through three life periods: young adulthood (13–30 years), midlife (30–65 years), and late-life (since 65 years or since retirement). The LEQ total score was obtained by adding the scores across all life periods; a higher score represents higher engagement in complex mental activities.

Smoking habits were assessed in accordance with the World Health Organisation's guidelines on tobacco questions for monitoring surveys. People reported whether they currently, previously, or never smoked. This allowed identification of the proportion of current smokers and former smokers amongst participants.

The number of medical treatments used by participants was quantified by category: cardiovascular (including antihypertensive, anticoagulant/antiplatelet, diabetes treatment, hypoglycaemic treatment and cholesterol-lowering treatment), anti-inflammatory treatment and hormone replacement therapy for thyroid and for menopause.

Ethics

All participants provided written informed consent for the study, and the trial was approved by the ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III, Caen, France; trial registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44). This study was carried out in line with the Declaration of Helsinki (2024).

Statistics

Between-group differences in demographics and other potential confounding variables were described using chi2, Student's t-tests or Wilcoxon rank sum.

We evaluated between-group differences on cognitive measures using Type III ANCOVAs, adjusting for sex, age, and level of education. Exploratory analyses were also carried out on all the cognitive scores used to compute the composite scores. For Centiloid values, the same model was extended by adding *APOE4* status as an

additional covariate. For each model, the assumptions of ANCOVAs were met, except for Centiloid values (Shapiro–Wilk test: $W = 0.853$, $p < 0.001$; Levene's test: $F = 5.427$, $p = 0.021$). For the latter, we additionally performed a permutation-based ANOVA (5000 permutations) using the Freedman–Lane method to account for covariates under non-normality conditions.

Statistical analyses were carried out using R Statistical Software (v4.2.3). Significant results are reported at a 5% alpha-level ($p < 0.05$).

We investigated between-group differences in grey matter and white matter volume in a voxel-by-voxel approach, using SPM12 *two-sample t-tests* with age, sex, and level of education as covariates. A similar model was applied to 18F-PET images with *APOE*4 status as an additional covariate. We applied a higher-risk < lower-risk contrast for all structural MRI images, testing for lower volume in the higher-risk group, and a lower-risk < higher-risk contrast for 18F-PET images, testing for more amyloid deposition in the higher-risk group. We also examined the reverse contrasts to confirm the absence of significant findings in the opposite direction (data not shown). Analyses were performed using the TFCE (Threshold-Free Cluster Enhancement) method implemented in the SPM toolbox (https://github.com/ChristianGaser/tfce), with 5000 permutations for non-parametric significance testing. Results are reported at an uncorrected $p < 0.005$ threshold ($p < 0.005$ TFCE), and corrected for multiple comparisons using the family-wise error (FWE) rate at $p < 0.05$ ($p < 0.05$ TFCE, FWE-corrected).

When between-group differences were observed, we conducted regression analyses in the higher-risk group to determine whether a linear dose–response relationship existed between the number of drinks consumed per week and the concerned measures: cognitive composite scores, Centiloid, total volume from all significant clusters identified in the higher-risk < lower-risk contrast or mean standardised uptake value ratios (SUVRs) from all significant clusters identified in the lower-risk < higher-risk contrast. Analyses were corrected for age, sex, education, as well as total intracranial volume for grey and white matter and *APOE*4 status for Centiloid and SUVRs.

Role of funders

The Age-Well randomised clinical trial is part of the Medit-Ageing project and is funded through the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Région Normandie, and Fondation MMA des Entrepreneurs du Futur.

The funders and sponsors had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Results

Out of the 133 participants included in the analyses, 94 (71%) declared that they had consumed 7 drinks per week or fewer and 2 drinks per occasion or fewer in the past year, and 39 (29%) declared that they had exceeded one (N = 27) or both (N = 12) of these limits. They were respectively assigned to the **lower-risk** (N = 94, mean age = 68.79 (3.24), 64.9% women) and **higher-risk** (N = 94, mean age = 70.38 (4.73), 56.4% women) groups. In the overall sample, only two participants were abstinent from alcohol, including one lifelong abstainer and one former consumer of alcohol. These participants were included in the lower-risk group. Group comparisons were repeated without these two participants to ensure that they did not influence the results.

Comparisons of alcohol consumption groups: higher-risk versus lower-risk

Demographics and potentially confounding variables

The higher-risk group consumed a mean of 9.1 ± 6.1 drinks per week, while the lower-risk group consumed a mean of 2.7 ± 2.3 drinks per week. Given the high heterogeneity in the higher-risk group, which included several heavy drinkers, all analyses were replicated excluding those excessive drinkers (defined as more than 14 drinks per week, $N = 5$). Smoking statuses were significantly different ($\chi^2 = 7.27$, $p = 0.026$, $V = 0.23$) with a higher proportion of former smokers in the higher-risk group and a higher proportion of never-smokers in the lower-risk group. The proportion of *APOE*4 carriers was significantly higher in the lower-risk group ($\chi^2 = 4.24$, $p = 0.039$, $V = 0.18$). Subsequent group comparisons were repeated with smoking status and *APOE*4 status as additional covariates. Otherwise, groups did not significantly differ on any demographic or potential confounding variables (Table 1, Supplementary Tables S1 and S2).

Cognition

ANCOVAs revealed no significant difference in any of the composite cognitive scores (Table 2) nor any of the scores used to form the composites (Supplementary Table S3). Similar results were obtained in analyses excluding $N = 2$ abstainers or $N = 5$ excessive drinkers (Supplementary Tables S3 and S4), as well as in analyses including either *APOE*4 status or smoking status as additional covariates (Supplementary Tables S5 and S6). Given the absence of group differences, dose–response relationships were not investigated.

Structural cerebral integrity

Regarding the grey matter analysis (Fig. 1), the higher-risk group had lower volume than the lower-risk group in cerebellar hemispheres, more precisely in the bilateral Crus II and the left cerebellar lobules VIIb and VIIIa, as well as in a small bilateral cluster located in

Variables	All N = 133	Lower-risk group N = 94	Higher-risk group N = 39	Comparisons
Demographics				
Age, years	69.26 (3.79) [65; 84]	68.79 (3.24) [65; 79]	70.38 (4.73) [65; 84]	W = 1505.50, p = 0.104, r = 0.14
Sex (%)—Women	83 (62.4%)	61 (64.9%)	22 (56.4%)	χ^2 = 0.52, p = 0.47, V = 0.06
Men	50 (37.6%)	33 (35.1%)	17 (43.6%)	
Education, years	13.17 (3.09) [7; 22]	13.38 (3.18) [7; 22]	12.64 (2.84) [7; 17]	W = 1621.50, p = 0.291, r = 0.09
Alcohol consumption				
Drinks per week, number	4.57 (4.82) [0; 24.50]	2.70 (2.34) [0; 7]	9.09 (6.13) [0.47; 24.50]	W = 629.00, **p ≤ 0.001*****, r = 0.52
Drinks per occasion, number	2.06 (1.18) [1; 7.50]	1.46 (0.50) [0; 2]	3.47 (1.09) [1.50; 7.50]	W = 168, **p ≤ 0.001*****, r = 0.76
Genetic risk for Alzheimer's disease				
APOE4 status—non-carriers	98 (73.7%)	64 (68.1%)	34 (87.2%)	χ^2 = 4.24, **p = 0.039***, V = 0.18
Carriers	35 (26.3%)	30 (31.9%)	5 (12.8%)	
Medical treatments				
Cardiovascular treatments, number[a]	0.50 (0.76) [0; 3]	0.54 (0.81) [0; 3]	0.41 (0.59) [0; 2]	W = 1916.50, p = 0.631,r = 0.04
Anti-inflammatory treatments, number	0.02 (0.12) [0; 1]	0.01 (0.10) [0; 1]	0.03 (0.16) [0; 1]	W = 1805.50, p = 0.527, r = 0.06
Hormonal treatments for thyroid, number	0.16 (0.39) [0; 2]	0.16 (0.40) [0; 2]	0.15 (0.37) [0; 1]	W = 1827.00, p = 0.965, r = 0.00
Hormonal treatments for menopause, number	0.15 (0.50) [0; 2]	0.16 (0.51) [0; 2]	0.14 (0.47) [0; 2]	W = 697.00, p = 0.945, r = 0.01
Anxiety and depression				
STAI-B (/80)	34.58 (7.05) [20; 54]	34.78 (6.81) [50; 54]	34.10 (7.66) [20; 51]	t = −0.48, p = 0.635, d = −0.10
GDS (/30)	1.30 (1.75) [0; 11]	1.36 (1.83) [0; 11]	1.15 (1.53) [0; 6]	W = 1920.50, p = 0.65, r = 0.04
Lifestyle				
LEQ[b], total score	97.90 (17.97) [56; 143]	98.49 (18.15) [56; 143]	96.49 (17.69) [59; 131]	t = −0.59, p = 0.557, d = 0.11
Smoker status—Current	7 (5.3%)	4 (4.3%)	3 (7.7%)	χ^2 = 0.15, p = 0.703, V = 0.03
Former	61 (45.9%)	37 (39.4%)	24 (61.5%)	χ^2 = 4.60, **p = 0.032***, V = 0.19

Data are N (%) or mean (sd) [range] for the whole sample and by groups of alcohol consumption. Groups were compared with chi2 (χ2) for qualitative variables and with Student's t-tests (t) or Wilcoxon rank sum tests (W), depending on normality of the distribution. Effect sizes are specified with Cramer's V, Cohen's d, or Wilcoxon's r. Significant comparisons are flagged in bold. ***: p < 0.001; *: p < 0.05. GDS, Geriatric Depression Scale[48]; STAI-B, State-Trait Anxiety Inventory B[49]; LEQ, Lifetime of Experiences Questionnaire.[50] [a]Number of cardiovascular treatments is the total of either antihypertensive, anticoagulant/antiplatelet, diabetes treatment, hypoglycaemic treatment, and cholesterol-lowering treatment. [b]The total LEQ score is reported in this table. Sub-scores by life periods are described in Supplementary Table S1.

Table 1: **Description of demographics and potentially confounding variables.**

the anterior cingulate ($p < 0.005$, TFCE). No between-group difference was observed with FWE comparisons.

Regarding the white matter volume (Fig. 2), the higher-risk group showed widespread clusters of lower volume ($p < 0.005$, TFCE) in the corpus callosum, inferior longitudinal and fronto-occipital fasciculi, cingulum bundles, corticospinal tracts and in the internal capsules. Additional volume differences were observed in the right inferior longitudinal fasciculus, right optic radiations and bilateral fornix. Following correction for multiple comparisons (TFCE, FWE-corrected, $p < 0.05$), significant volume differences were localised predominantly in the white matter tracts of the right hemisphere, including the anterior and middle parts of the corpus callosum, the inferior longitudinal and fronto-occipital fasciculus, posterior thalamic radiations and the internal capsule.

Regarding white matter microstructure integrity (Fig. 3), the higher-risk group displayed higher MD values in clusters located in the left cerebellar hemisphere/middle cerebellar peduncle, temporal regions of white matter and in the right cingulum ($p < 0.005$;

Variables	All N = 133	Lower-risk group N = 94	Higher-risk group N = 39	Comparisons
Episodic memory	0.02 (1.00) [−2.81; 1.93]	0.14 (0.98) [−2.49; 1.93]	−0.26 (0.98) [−2.81; 1.32]	F = 1.818, p = 0.180, d = 0.264
Executive functions	0.02 (0.99) [−3.04; 2.46]	0.08 (1.00) [−2.24; 2.46]	−0.11 (0.97) [−3.04; 2.24]	F = 0.005, p = 0.944, d = 0.014
Attention-processing speed	0.02 (0.99) [−1.87; 2.09]	0.07 (1.00) [−1.87; 2.09]	−0.09 (0.99) [−1.70; 2.03]	F = 0.069, p = 0.793, d = 0.052

Data are mean (sd) [range] of standardised composite z-scores, reported for the whole sample and for each group. Groups were compared with ANCOVAs controlling for age, sex, and level of education. Effect sizes are specified with Cohen's d.

Table 2: **Lower-risk versus higher-risk group comparisons for cognitive scores.**

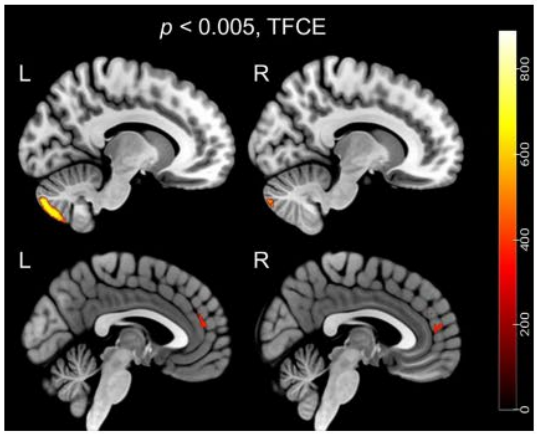


Fig. 1: **Lower-risk versus higher-risk group comparisons for grey matter volume (N = 133).** Grey matter volume was compared between groups in a *two-sample t-test* (SPM12) correcting for age, sex and level of education. Significant clusters ($p < 0.005$, TFCE) from the *higher-risk < lower-risk* contrast are projected into four sagittal slices. TFCE values are indicated on a red-yellow colour bar.

TFCE), but these differences did not survive corrections for multiple comparisons. In addition, no significant group differences were observed using FA values.

For both grey and white matter, similar results were obtained in analyses excluding N = 2 abstainers (Supplementary Figures S2–S4), as well as in analyses including APOE4 status as an additional covariate (Supplementary Figures S10–S12). The same clusters were also obtained in analyses including smoking status as an additional covariate, but of considerably smaller size (Supplementary Figures S13–S15). In analyses excluding excessive drinkers ($N = 5$), similar results were obtained for grey matter (Supplementary Figure S6) and for MD values in white matter (Supplementary Figure S8), while differences in white matter volume no longer survived multiple comparison correction (Supplementary Figure S7).

Amyloid burden

The ANCOVA model showed that Centiloid values were significantly higher in the higher-risk group (15.24 ± 33.57) than in the lower-risk group (4.41 ± 20.19) ($F = 7.577$; $p = 0.007$; $d = 0.553$) (Fig. 4). The same results were obtained with the permutation ANOVA ($F = 7.577$; $p = 0.007$; $d = 0.553$).

In the voxel-wise analysis, the higher-risk group showed significantly more amyloid deposition in widespread cortical regions (TFCE, FWE-corrected, $p < 0.05$) (Fig. 4). The most prominent cluster was located bilaterally in the temporo-parietal regions, including the precuneus, inferior and superior parietal lobules, angular and supramarginal gyri, middle and superior temporal gyri, and the right inferior temporal gyrus. In the higher-risk group, more amyloid deposition was also found bilaterally in the frontal regions, including the gyrus rectus, superior orbital frontal gyrus, orbital part of the middle frontal gyrus, as well as the inferior and superior frontal gyri. More amyloid deposition in the higher-risk group was also located in the bilateral insula and Rolandic operculum.

Similar results were obtained in analyses excluding $N = 2$ abstainers or $N = 5$ excessive drinkers (Supplementary Figures S5–S9), as well as in analyses including smoking status as an additional covariate (Supplementary Figure S16).

Dose-dependent links between brain alterations and alcohol consumption in the higher-risk group

In the higher-risk group, total white matter volume (mm^3) extracted from significant clusters of the two-sample contrast higher-risk < lower-risk was negatively associated with the number of drinks per week (Fig. 2). In the total volume of clusters identified in the analysis corrected for multiple comparisons ($p < 0.05$, FWE-corrected), an increase of one drink per week was associated with a decrease of 38.64 mm^3 ($\beta = -38.64$; 95% CI [–70.847; –6.430]; $p = 0.020$; $R2 = 0.515$). In the total volume of clusters identified in the uncorrected analysis ($p < 0.005$, TFCE), an increase of one drink per week was associated with a decrease of 92.26 mm^3 ($\beta = -92.26$; 95% CI [–171.177; –13.341]; $p = 0.023$; $R2 = 0.174$). No significant association was observed between extracted grey matter volume, mean Florbetapir SUVr values or Centiloid value (all p values > 0.10).

Discussion

This study aimed to compare various markers of neurocognitive health in cognitively healthy older adults based on whether they complied or not with recent French-specific alcohol consumption recommendations for elderly subjects (lower-risk *versus* higher-risk groups). Despite no difference in measures of cognitive performance, the higher-risk group presented with lower cerebral integrity. The most significant result was elevated amyloid burden in the higher-risk group, a biomarker associated with a higher risk of Alzheimer's disease–related cognitive decline and dementia. In addition, brain volume was lower in the higher-risk group in cerebellar and anterior cingulate grey matter, as well as in widespread white matter regions. Regarding white matter microstructural integrity, higher mean diffusivity values were observed in the left cerebellum, the right cingulum, and in temporal regions in the higher-risk group, while groups did not differ in terms of fractional anisotropy. A dose–response relationship between significantly different white matter volume and the number of drinks per week was also observed in the higher-risk group.

A study, based on the French cohort Constances[51] involving more than thirty thousand respondents,

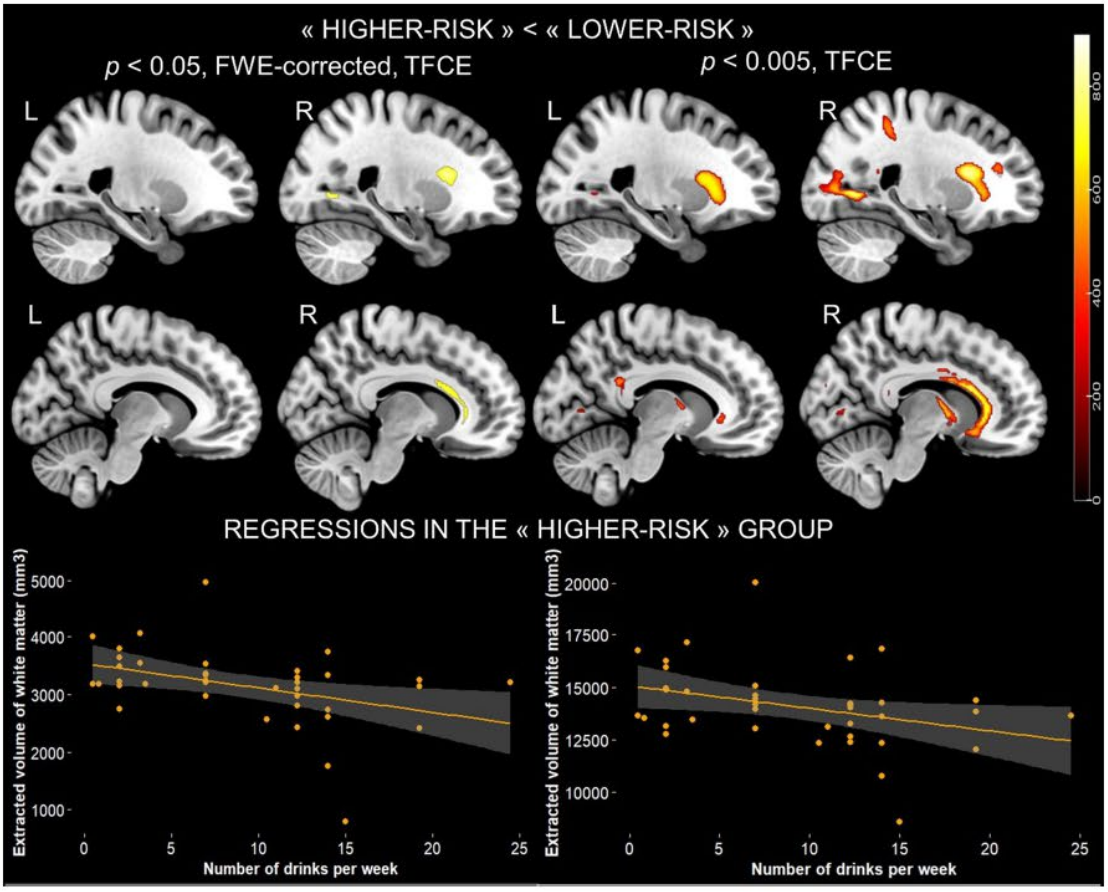


Fig. 2: **Lower-risk versus higher-risk group comparisons for white matter volume and regression between volumes and number of drinks per week in the higher-risk group (N = 133).** White matter volume was compared between groups in a *two-sample t-test* (SPM12) correcting for age, sex and level of education. Significant clusters from the *higher-risk < lower-risk* contrast are projected onto four sagittal slices for both FWE-corrected ($p < 0.05$, TFCE) and uncorrected results ($p < 0.005$, TFCE). TFCE values are indicated on a red-yellow colour bar. Regression between volumes and number of drinks per week is rendered below the corresponding representation of significant clusters from which volume was extracted (*left*: clusters from FWE-corrected results ($p < 0.05$, TFCE); *right*: clusters from uncorrected results ($p < 0.005$, TFCE)).

showed that 36% of women exceeded recommended drinking guidelines, all ages combined, while 67% of men aged 64–73 exceeded these guidelines, significantly more than the 20–34 age group (59%).[52] As less than 30% of our participants consumed above low-risk alcohol consumption thresholds, our findings may underestimate the detrimental effects associated with higher-risk consumption in the national senior population. Still, our study offers one of the few neuroimaging evidences of an elevated cerebral amyloid burden associated with alcohol consumption in a healthy population. This finding contrasts with previous studies reporting either no amyloid association with current alcohol consumption in healthy older adults[53,54] or associations between moderate lifetime alcohol and lower amyloid deposition compared to abstinence.[23] We hypothesise that we were able to observe more amyloid deposition in the higher-risk group thanks to comparability between groups in a wide range of variables, apart from the ones included in sensitivity analyses. We found no linear dose–response relationship with the number of drinks per week in this group, suggesting that this indicator of alcohol consumption may not be the right one to reflect the association between alcohol and amyloid accumulation. Neuroinflammation could explain an alcohol-related increase in amyloid accumulation, as proposed in patients with alcohol use disorder.[55] Alcohol-related neuroinflammation could impair amyloid clearance via dysregulated microglial function.[55,56] Overall, our associative results from an observational study are in line with previous studies using Mendelian randomisation, which suggested a causal increased risk of dementia,[18] especially Alzheimer's disease,[57] even with low-to-moderate alcohol consumption.

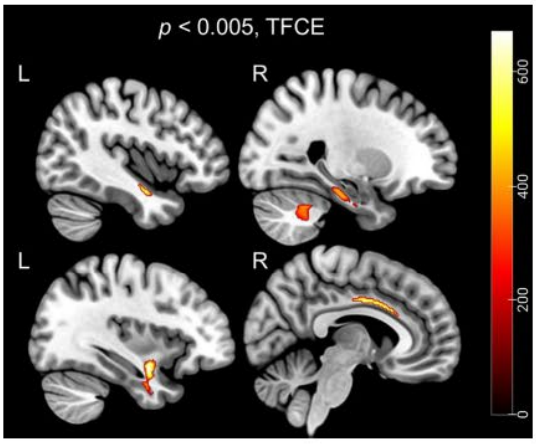


Fig. 3: **Lower-risk versus higher-risk group comparisons for white matter microstructure integrity (N = 132).** Mean diffusivity values were compared between groups in a *two-sample t-test* (SPM12) correcting for age, sex and level of education. Significant clusters ($p < 0.005$, TFCE) from the *lower-risk < higher-risk* contrast are projected into four sagittal slices. TFCE values are indicated on a red-yellow colour bar.

We also observed altered structural brain integrity in the higher-risk group, most significant and widespread for white matter volume. Group differences were notably located in the corpus callosum, cingulum, and tracts connecting temporal and occipital regions. In these regions, a dose–response association was observed in the higher-risk group. This association needs to be interpreted cautiously due to the low sample size in this group. The group difference in white matter volume appeared less widespread when excessive drinkers were excluded, highlighting the vulnerability of white matter alterations to heavy drinking. This is consistent with previous results reporting negative associations between alcohol consumption and white matter macrostructure in the general population,[16] as well as with the robust literature on alcohol use disorder.[58] White matter is altered by excessive alcohol consumption, which notably provokes demyelination and axonal loss.[59,60] The corpus callosum could be particularly vulnerable to alcohol since it is early and significantly affected in alcohol use disorder.[58]

While amyloid burden and white matter volume seem sensitive to differentiate our groups, results for white matter microstructural integrity or grey matter volume did not survive corrections for multiple comparisons. Previous studies have reported a negative association between alcohol consumption and grey matter volume or white matter microstructural integrity affecting a range of brain regions.[14,16] Herein, our groups differ in terms of microstructural integrity in mean diffusivity in the cerebellum, cingulum and in temporal regions, without any group difference in terms of fractional anisotropy. We found lower grey matter volume in the higher-risk group in selective

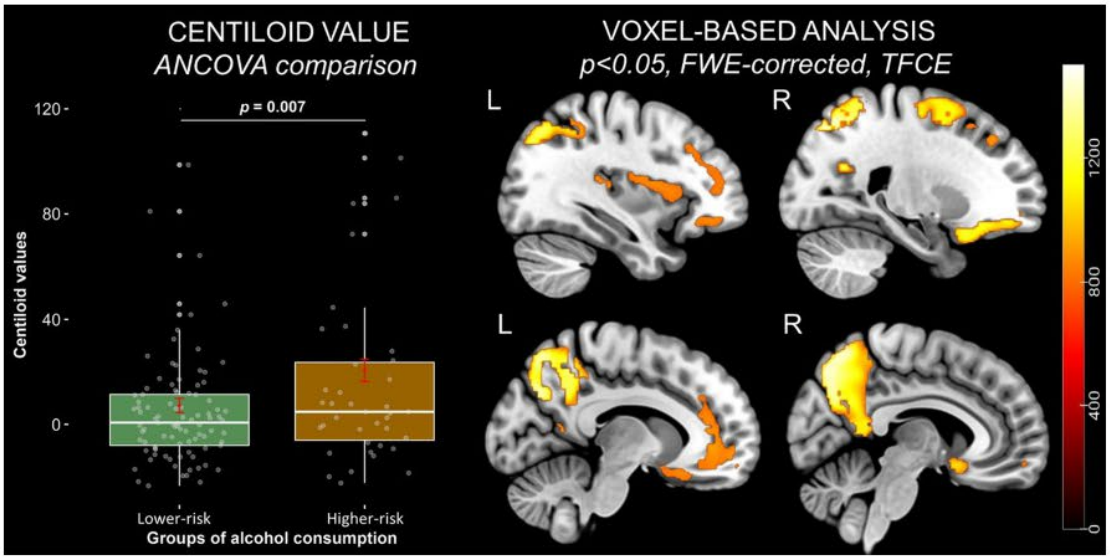


Fig. 4: **Lower-risk versus higher-risk group comparisons for amyloid load (N = 132). Left:** Boxplots illustrate the distribution of Centiloid values within each group of alcohol consumption. Individual data points are shown as jittered dots to display the distribution. Estimated marginal means and standard errors are in red. Groups were compared on a Type III ANCOVA correcting for age, sex, level of education and *APOE4* status. **Right:** Mean AV45 SUVr values were compared between groups in a *two-sample t-test* (SPM12) correcting for age, sex, level of education and *APOE4* status. Significant clusters from the *lower-risk < higher-risk* contrast are projected onto four sagittal slices for FWE-corrected results ($p < 0.05$, TFCE). TFCE values are indicated on a red-yellow colour bar.

regions only, including the cerebellum and the anterior cingulate cortex. These regions are involved in motor and executive functions, which have been previously described as being altered in patients with alcohol use disorder.[61,62] While executive functioning was also shown to be negatively associated with alcohol consumption in the general population,[15] in the present study, there were no differences in cognition (i.e., executive functioning, attention-processing speed or verbal episodic memory). This could be explained by the high level of education of our sample. Higher cognitive reserve in older adults with risky alcohol consumption and associated cerebral alterations could delay the onset of cognitive symptoms. Previous studies have observed a negative association between cognition and alcohol consumption only in participants with a low level of education.[14] A longitudinal follow-up may reveal that prolonged risky alcohol consumption is associated with more severe cognitive decline. Still, observed amyloid accumulation in the absence of group differences in cognition is consistent with the progression of Alzheimer's disease since amyloid accumulation begins years before the onset of functional symptoms.[63] Increased amyloid accumulation in cognitively healthy older adults is a risk factor for Alzheimer's disease–related cognitive decline and dementia.[64–67] Our sample of higher-risk drinkers thus appears at such a higher risk.

Finally, in both grey matter and white matter comparisons, clusters indicating lower volume in the higher-risk group were more limited in analyses correcting for smoking status, despite being localised in the same regions. This attenuation could reflect an additive effect of alcohol and smoking on cerebral structural integrity.[34(preprint)] However, our ability to interpret the potential interactive effects of alcohol and smoking is limited by differences in the definition of our variables, namely, lifetime smoking *versus* past-year alcohol consumption. Future studies should explore the impact of current and past alcohol and smoking on the neurocognitive health of older people, using harmonised measures of consumption of these two substances.

This study has several limitations. First, its observational cross-sectional design does not allow for conclusions about causality or temporal relationships. Even if we could compare our groups on a wide range of variables, residual confounding may still play a role in the observed associations. For example, personality traits (i.e., neuroticism) could influence both alcohol consumption[68] and neurocognitive integrity.[69] In addition, reverse causation cannot be excluded in our observational study. Second, as in all clinical studies including alcohol measures, data reflect self-reported patterns of alcohol consumption, which may be subject to recall or social desirability biases, potentially affecting the accuracy of the reported levels. The use of objective markers of alcohol consumption (e.g., phosphatidylethanol) is a promising outlook in alcohol research. Third, while our study has the strength to use a classification of higher-risk drinking based on both weekly and occasion-based drinking limits, a more comprehensive investigation of drinking patterns would be relevant for future studies (including binge drinking episodes or subgroups depending on compliance with weekly-based, occasion-based or both thresholds) and could further refine our understanding of drinking behaviours and their potential implications. Fourth, the relatively small sample size, particularly in the higher-risk drinking group, limits the statistical power to detect small-to-moderate effect sizes and reduces the precision of effect estimates. Larger samples will be needed to replicate and extend our findings, notably to investigate sex-specific associations. Fifth, as participants were recruited from a community-based RCT, the cohort may not be fully representative of the general older adult population, with likely healthier and more educated participants, which may limit the generalisability of our findings. The proportion of higher-risk drinkers in our sample is lower than national estimates, suggesting our findings may underestimate the detrimental effects of alcohol on brain integrity at a population level.

This study investigates differences in neurocognitive health among cognitively healthy older adults based on compliance with French alcohol consumption safety guidelines designed for older adults. Despite no group differences in cognitive performance, individuals who did not follow the guidelines showed higher amyloid burden and worse structural brain integrity, even for moderate levels of alcohol consumption. Further longitudinal research is needed to determine whether these neurocognitive differences contribute to cognitive decline or the development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. It is important to highlight the fact that recommendations define the threshold of low-risk consumption and not the threshold of safe consumption, as it is underlined by the growing evidence that no amount of alcohol can be considered entirely safe. Findings support stricter adherence to alcohol guidelines in older adults, but more globally, better communication about age-related increased risk to alcohol consumption, as well as a reconsideration of public health recommendations for older adults, in France and on the international scene.

Contributors

Concept and design: CS, SS, ALP. Acquisition, analysis, or interpretation of data: CS, JG, RdF, BL, FM, GC, SS, ALP. Drafting of the manuscript: CS, SS, ALP, GC. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: CS, JG, NC, AL, NM, FC, RdF, EF, BL, FM, GC, SS, ALP. Statistical analysis: CS. Obtained funding: GC, NM, FC. Administrative, technical, or material support: RdF, BL, FM. Supervision: SS, ALP. Other–Principal investigators: GC. The Medit-Ageing Research Group conceptualised the Age-Well clinical Trial and collected data. CS and ALP have accessed and verified the underlying data. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Data sharing statement

The data underlying this manuscript are made available on request following a formal data sharing agreement and approval by the consortium and executive committee (https://silversantestudy.eu/2020/09/25/data-sharing). The Material can be mobilised, under the conditions and modalities defined in the Medit-Ageing Charter, by any research team belonging to an Academic for carrying out a scientific research project relating to the scientific theme of mental health and well-being in older people. The Material may also be mobilised by non-academic third parties, under conditions, in particular financial, which will be established by a separate agreement between Inserm and the said third party. Data sharing policies described in the Medit-Ageing charter are in compliance with our ethics approval and guidelines from our funding body.

Declaration of interests

JD received travel support for the Alzheimer Association International Conference 2024. All other authors declare no competing interests.

Acknowledgements

The authors are grateful to the Cyceron imaging and staff for their help with recruitment and data acquisition, or administrative support. We acknowledge the members of the Medit-Ageing Research Group and all the participants of the study for their contribution. These individuals were compensated for their contributions.

Dr Marchant, Dr Collette and Dr Chételat reported grants from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program under grant agreement No 667696 during the conduct of the study. Dr Collette was supported by the F.R.S.-FNRS, Belgium. Dr Chételat reported grants, personal fees and non-financial support from Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM); personal fees from Fondation Entrepreneurs MMA, grants and personal fees from Fondation Alzheimer, grants from Région Normandie, grants from Fondation Recherche Alzheimer, grants from Association France Alzheimer, outside the submitted work. Dr Gonneaud was supported by a Young Researcher Grant from the Fondation Alzheimer and Fondation de France. Pr Pitel reported grants from Région Normandie and Institut pour la Recherche en Santé Publique.

During the preparation of this work, the authors used AI-powered tools in order to check the English language. The authors have reviewed and confirmed the validity of the text and take full responsibility for the content of the publication.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2026.106376.

References

1 White AM, Orosz A, Powell PA, Koob GF. Alcohol and aging - an area of increasing concern. *Alcohol*. 2022;S0741–8329(22):00066-0.
2 Hahn HKJ, Burch RE. Impaired ethanol metabolism with advancing age. *Alcohol Clin Exp Res*. 1983;7:299–301.
3 Pozzato G, Moretti M, Franzin F, et al. Ethanol metabolism and aging: the role of "First Pass Metabolism" and gastric alcohol dehydrogenase activity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50:B135–B141.
4 Jones AW, Neri A. Age-related differences in blood ethanol parameters and subjective feelings of intoxication in healthy men. *Alcohol Alcohol*. 1985;20:45–52.
5 Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, et al. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e223849.
6 Roerecke M, Vafaei A, Hasan OS, et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1574–1586.
7 Britton A, Fat LN, Neligan A. The association between alcohol consumption and sleep disorders among older people in the general population. *Sci Rep*. 2020;10:5275.
8 Moore AA, Whiteman EJ, Ward KT. Risks of combined alcohol-medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5:64–74.
9 Gutwinski S, Schreiter S, Priller J, Henssler J, Wiers CE, Heinz A. Drink and think: impact of alcohol on cognitive functions and dementia - evidence of dose-related effects. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51:136–143.
10 Sabia S, Elbaz A, Britton A, et al. Alcohol consumption and cognitive decline in early old age. *Neurology*. 2014;82:332–339.
11 Cherbuin N, Reglade-Meslin C, Kumar R, et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through life study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:47–55.
12 Xu G, Liu X, Yin Q, Zhu W, Zhang R, Fan X. Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63:43–49.
13 Zarezadeh M, Mahmoudinezhad M, Faghfouri AH, et al. Alcohol consumption in relation to cognitive dysfunction and dementia: a systematic review and dose-response meta-analysis of comparative longitudinal studies. *Ageing Res Rev*. 2024;100:102419.
14 Topiwala A, Ebmeier KP, Maullin-Sapey T, Nichols TE. Alcohol consumption and MRI markers of brain structure and function: cohort study of 25,378 UK Biobank participants. *Neuroimage Clin*. 2022;35:103066.
15 Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2353.
16 Daviet R, Aydogan G, Jagannathan K, et al. Associations between alcohol consumption and gray and white matter volumes in the UK Biobank. *Nat Commun*. 2022;13:1175.
17 Topiwala A, Levey DF, Zhou H, et al. Alcohol use and risk of dementia in diverse populations: evidence from cohort, case-control and mendelian randomization approaches. *BMJ Evid Based Med*. 2026;31:13–22. https://doi.org/10.1136/bmjebm-2025-113913.
18 Zheng L, Liao W, Luo S, et al. Association between alcohol consumption and incidence of dementia in current drinkers: Linear and Non-linear mendelian randomization analysis. *eClinicalMedicine*. 2024;76:102810. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102810.
19 Kim KW, Park JH, Kim M-H, et al. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *J Alzheimers Dis*. 2011;23:281–291.
20 Mewton L, Visontay R, Hoy N, et al. The relationship between alcohol use and dementia in adults aged over 60 years: a combined analysis of prospective, individual-participant data from 15 international studies. *Addiction*. 2023;118:412–424. https://doi.org/10.1111/add.16035.
21 Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzinger M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11:1.
22 Sachdev PS, Chen X, Wen W, Anstey KJ. Light to moderate alcohol use is associated with increased cortical gray matter in middle-aged men: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Res*. 2008;163:61–69.
23 Kim JW, Byun MS, Yi D, et al. Association of moderate alcohol intake with in vivo amyloid-beta deposition in human brain: a cross-sectional study. *PLoS Med*. 2020;17:e1003022.
24 Ganguli M, Bilt JV, Saxton JA, Shen C, Dodge HH. Alcohol consumption and cognitive function in late life. *Neurology*. 2005;65:1210–1217.
25 Davis BJK, Vidal J-S, Garcia M, et al. The alcohol paradox: light-to-moderate alcohol consumption, cognitive function, and brain volume. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:1528–1535.
26 Mukamal KJ, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Crum RM, Siscovick DS. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults. *Stroke*. 2001;32:1939–1946.
27 Paul CA, Au R, Fredman L, et al. Association of alcohol consumption with brain volume in the Framingham Study. *Arch Neurol*. 2008;65:1363–1367.
28 Probst C, Zhu Y, Kilian C, Kerr W, Rehm J. Educational attainment as a potential effect modifier of alcohol use and 100% alcohol-attributable mortality in the United States—A longitudinal analysis of mortality linked survey data from 1997 to 2018. *Addiction*. 2025;120:1143–1155.
29 Forlani M, Morri M, Belvederi Murri M, et al. Anxiety symptoms in 74+ community-dwelling elderly: associations with physical morbidity, depression and alcohol consumption. *PLoS One*. 2014;9:e89859.

30 Hanseeuw BJ, Jonas V, Jackson J, et al. Association of anxiety with subcortical amyloidosis in cognitively normal older adults. *Mol Psychiatry*. 2020;25:2599–2607.
31 Spalding DM, MacAngus K, Moen MK, Nicholls LAB. Adult aging moderates the relationship between trait cognitive anxiety and subjective everyday cognitive difficulties. *Front Psychol*. 2021;12:747839. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.747839.
32 Sullivan LE, Goulet JL, Justice AC, Fiellin DA. Alcohol consumption and depressive symptoms over time: a longitudinal study of patients with and without HIV infection. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117:158–163.
33 Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002;59:364–370.
34 Thornton V, Chang Y, Chaloemtoem A, et al. Alcohol, smoking, and brain structure: common or substance specific associations. *medRxiv*. 2024;2024. https://doi.org/10.1101/2024.09.25.24313371.
35 Monnig M, Shah K. Linking alcohol use to Alzheimer's disease: interactions with aging and APOE along immune pathways. *Med Res Arch*. 2024;12. https://doi.org/10.18103/mra.v12i8.5228.
36 Castellano JM, Kim J, Stewart FR, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain Amyloid-β Peptide clearance. *Sci Transl Med*. 2011;3:89ra57.
37 American Geriatrics Society. Tip sheet: support your memory with simple strategies. https://www.healthinaging.org/toolsand-tips/tip-sheet-support-your-memory-simple-strategies; 2019.
38 Aging and alcohol | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/aging-and-alcohol; 2024. Accessed June 29, 2025.
39 Sante Publique France. Consommation d'alcool : avec l'âge, des risques accrus pour la santé. https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/preserver-son-autonomie/preserver-son-autonomie-et-sa-sante/preserver-son-autonomie/preserver-son-autonomie-et-sa-sante/consommation-d-alcool-avec-l-age-des-risques-accrus-pour-la-sante; 2022. Accessed June 25, 2025.
40 Griswold MG, Fullman N, Hawley C, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392:1015–1035.
41 Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, et al. The age-well randomized controlled trial of the medit-ageing European project: effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimers Dement*. 2018;4:714–723.
42 Paille F. Personnes âgées et consommation d'alcool: groupe de travail de la SFA et de la SFGG. *Alcoologie et Addictol*. 2014;36:61–72.
43 Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS-IV)*. San Antonio, TX: Pearson Education, Inc.; 2008. https://www.pearsonclinical.co.uk.
44 Godefroy O, GREFEX L. *Fonctions Exécutives et Pathologies Neurologiques et Psychiatriques: Évaluation en Pratique Clinique*. Marseille, France: Solal; 2008.
45 La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin*. 2013;3:155–162.
46 Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement*. 2015;11:1–15.e154.
47 Benyahya F, Barakat A, Ghailani N, Bennani M. [Apolipoprotein E polymorphism in the population of northern Morocco: frequency and effect on lipid parameters]. *Pan Afr Med J*. 2013;15:157.
48 Yesavage JA, Sheikh JI. 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clin Gerontol*. 1986;5:165–173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09.
49 Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg P, Jacobs G. *Others*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
50 Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med*. 2007;37:1015–1025.
51 Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol*. 2015;30:1317–1328.
52 El Haddad R, Renuy A, Zins M, Airagnes G. Prévalences de dépassement des nouveaux repères de consommation d'alcool en 2019 en France - analyse pondérée dans la cohorte CONSTANCES. *Med Sci (Paris)*. 2025;41:18–22.
53 Koch M, Costanzo S, Fitzpatrick AL, et al. Alcohol consumption, brain Amyloid-β deposition, and brain structural integrity among older adults free of dementia. *J Alzheimers Dis*. 2020;74:509–519.
54 Sperling RA, Donohue MC, Raman R, et al. Association of factors with elevated amyloid burden in clinically normal older individuals. *JAMA Neurol*. 2020;77:735–745.
55 Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, Ritchie CW, Lingford-Hughes A. Alcohol and alzheimer's disease-does alcohol dependence contribute to beta-amyloid deposition, neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease? *Alcohol Alcohol*. 2017;52:151–158.
56 Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement*. 2016;12:719–732.
57 Andrews SJ, Goate A, Anstey KJ. Association between alcohol consumption and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study. *Alzheimers Dement*. 2020;16:345–353.
58 Spindler C, Mallien L, Trautmann S, Alexander N, Muehlhan M. A coordinate-based meta-analysis of white matter alterations in patients with alcohol use disorder. *Transl Psychiatry*. 2022;12:40.
59 Jensen GB, Pakkenberg B. Do alcoholics drink their neurons away? *Lancet*. 1993;342:1201–1204.
60 Pfefferbaum A, Sullivan EV. Disruption of Brain White Matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:423–432.
61 Mistarz N, Canfield L, Nielsen DG, Skøt L, Mellentin AI. Gait ataxia in alcohol use disorder: a systematic review. *Psychol Addict Behav*. 2024;38:507–517.
62 Stephan RA, Alhassoon OM, Allen KE, et al. Meta-analyses of clinical neuropsychological tests of executive dysfunction and impulsivity in alcohol use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;43:24–43.
63 Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:357–367.
64 Roe CM, Fagan AM, Grant EA, et al. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. *Neurology*. 2013;80:1784–1791.
65 Donohue MC, Sperling RA, Petersen R, et al. Association between elevated brain amyloid and subsequent cognitive decline among cognitively normal persons. *JAMA*. 2017;317:2305–2316.
66 Petersen RC, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Association of elevated amyloid levels with cognition and biomarkers in cognitively normal people from the community. *JAMA Neurol*. 2016;73:85–92.
67 Rowe CC, Bourgeat P, Ellis KA, et al. Predicting Alzheimer disease with β-amyloid imaging: results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. *Ann Neurol*. 2013;74:905–913.
68 Lui PP, Chmielewski M, Trujillo M, Morris J, Pigott TD. Linking big five personality domains and facets to alcohol (Mis)Use: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2022;57:58–73.
69 Terracciano A, Bilgel M, Aschwanden D, et al. Personality associations with amyloid and tau: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2022;91:359–369.

3. Curriculum vitae

Émilie Foyard

Née le 18 mai 2001 (22 ans)
20 rue Pierre de Ronsard 31400 TOULOUSE
07 83 84 01 30 e.foyard@free.fr

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Congrès :

2025:

• **Présentation orale en vidéo à la demande et poster en présentiel au congrès international AD/PD (Alzheimer's Disease/Parkinson's Disease) :** "Locus coeruleus neurodegeneration and Alzheimer's disease risk factors: a pathway to widespread cortical atrophy"

• **Poster aux RFMASA (Rencontres Francophones sur la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés) :** "La perte d'intégrité du locus coeruleus est associée à un hypométabolisme accru chez les personnes âgées cognitivement saines présentant des valeurs élevées de marqueurs de la maladie d'Alzheimer"

• **Présentation orale au Consortium meeting, réunissant les différents laboratoires du projet européen Medit-Ageing :** "Altered locus coeruleus integrity is associated with lower glucose metabolism in cognitively unimpaired older adults with increased Alzheimer's disease biomarkers"

• **Présentation orale aux Rencontres de la Fondation Alzheimer (RFA) :** "Une intensité du locus coeruleus plus élevée retarde le sommeil REM via une inhibition des fuseaux rapides et augmente la fréquence des fuseaux chez les sujets à risque de maladie d'Alzheimer"

• **Présentation orale au Congrès du Sommeil et aux journées des sciences (JDS) de l'école de l'Inserm Liliane Bettencourt (EdiLB) :** "Liens entre l'intégrité du locus coeruleus et les fuseaux de sommeil des sujets âgés à risque de maladie d'Alzheimer : une étude en neuroimagerie"
https://doi.org/10.1016/j.msom.2025.12.005

• **Poster aux journées normandes de recherche biomédicale (JNRB) :** "Locus coeruleus neurodegeneration and Alzheimer's disease risk factors: a pathway to widespread cortical atrophy"

• **Poster virtuel à AAIC neuroscience next :** "Locus coeruleus loss of integrity is associated with astrogliosis and increased hypometabolism in unimpaired older adults"

2024 :

• **Présentation orale et poster aux RFA et aux JDS de l'EdiLB :** "Locus coeruleus loss of integrity is associated with astrogliosis and increased hypometabolism in unimpaired older adults"

• **Présentation orale et poster au congrès de l'association nationale des doubles curses en santé :** "La perte d'intégrité du locus coeruleus est associée à une atrophie corticale, en particulier chez les individus à risque de maladie d'Alzheimer"

• **Participation à l'organisation du congrès européen EU-MIND**

2023 :

• **Présentation orale aux JDS de l'EdiLB :** "Quel est le rôle de la dopamine et du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique ?"

• **Participation à la conférence Bernstein** (congrès international)

2022 et 2021 :

Présentation de posters aux JDS de l'EdiLB : "Les activités épileptiques inter-critiques altèrent-elles réellement la consolidation mnésique des patients épileptiques ? Une étude multi-échelles intra-crânienne chez l'Homme" et "Learning or saving energy: how to choose" ?

Publications :

• Foyard, E., Blanchard, T., Landeau, B., Chauveau, L., Naveau, M., Poisnel, G., Bui, E., Chetelat, G., de Flores, R., & Medit-Ageing Research Group (2026). **Altered locus coeruleus links to atrophy and hypometabolism in individuals with high Alzheimer's disease biomarkers.** **Alzheimer's & dementia** : the journal of the Alzheimer's Association, 22(3), e71212. https://doi.org/10.1002/alz.71212

• de Flores R, Blanchard T, Foyard E, Naveau M, Delcroix N, Chauveau L, et al. **Fully automated segmentation of the locus coeruleus: application to assess the effects of age, sex and education.** **MedRxiv [Preprint]** 2025:2025.01.08.25320149. https://doi.org/10.1101/2025.01.08.25320149

• Jiang, J., Foyard, E., & van Rossum, M. C. W. (2024). **Reinforcement learning when your life depends on it: A neuro-economic theory of learning.** **PLoS computational biology**, 20(10), e1012554. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1012554

En préparation :

• Foyard, E., Champetier, P., Landeau, B., Hamel, A., Montagne, B., Saul, E., Rehel, S., Chetelat, G., Rauchs, G., de Flores, R., & the Medit-Ageing Research Group. **Fast sleep spindles and locus coeruleus neuroimaging: pulling the thread of AD risk**

• Foyard, E., Le François, T., Landeau, B., Hébert, O., Chetelat, G., Bui, E., de Flores, R., & the Medit-Ageing Research Group. **Big locus coeruleus, prolonged grief? A neuroimaging study in older adults**

FORMATION

2023-2025 :

Thèse de recherche en neurosciences au sein de l'équipe NEUROPRESAGE à CYCERON (Caen) :
Imagerie du locus coeruleus dans la maladie d'Alzheimer : relations avec la cognition, les états psycho-affectifs et la qualité du sommeil.
Sous la direction de Robin de Flores et Eric Bui

2022-2023 :

Master 2 de Sciences Cognitives de l'ENS (Cogmaster) — **14,75/20**

• **Stage de 6 mois au Centre de Recherche sur la Cognition Animale (CRCA, Toulouse)** : étude du rôle de la dopamine et du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique, chez la souris

2021-2023 :

2e et 3e année de médecine

• **3 unité d'enseignement de master 1**

• **Stage de recherche de 3 mois à la faculté de Psychologie de Nottingham :** étude d'un modèle mathématiqued'apprentissage par renforcement tenant compte de l'énergie nécessaire à la mémoire à long terme

• Admission sur concours en 1ère année de l'**école de l'Inserm Liliane Bettencourt (EdILB):** cours de mathématiques, physique, chimie et biologie — **17e /23 admis**

• **Stage de 3 mois au centre de recherche cerveau et cognition (CerCo, Toulouse) :** création ex-nihilo d'une tâche expérimentale visant à évaluer l'impact des activités épileptiques intercritiques sur la mémoire de patients explorés à l'aide d'électrodes intra-crâniennes

2020 :

Reçue au concours sanctionnant la Première Année Commune aux Études de Santé — **23e à la première tentative /890 candidats**

FINANCEMENTS

• **Bourse de l'école doctorale NBiSE pour participation à des congrès internationaux : 539€**

• **Bourse de voyage de la SFRMS pour le congrès du sommeil : 292€**

MEDIATION SCIENTIFIQUE

• **2025 : Finaliste régionale du concours Ma thèse en 180s (** vidéo)

• **2023, 2024 et 2025 : Participation à la fête de la science** (participation à la conception des animations proposées au grand public, animation du stand en 2023 et 2025)

• **2024 : Présentation de mon sujet de thèse au grand public dans les médiathèques de Vire de Granville dans le cadre de "Rendez-vous avec" en 2024**

• **2024 : Participation à "Chercheur.euse.s" :** présentation de mon sujet de thèse au grand public sous forme de jeu

ENSEIGNEMENT

Encadrement d'un TP sur l'ECG et la pression artérielle : 20h

RESPONSABILITES AU SEIN DE L'UNITE NEUROPRESAGE

• Responsable du **contrôle qualité** de la segmentation automatique des images IRM par FreeSurfer

• Co-responsable de l'**organisation des réunions scientifiques**

LANGUES

★★★★★ **Anglais**
niveau C1

★★★★★ **Espagnol**
niveau C1 (niveau B1 validé par l'institut Cervantes en 2017)

★☆☆☆☆ **Programmation**
bases en R, python et tcsh

FORMATIONS

2026 :
Sentinelle en santé mentale : Accompagnement et orientations des personnes présentant des idées suicidaires
Par le dispositif Sentinelles étudiantes et Nightline

2021 :
Trusted People : Accompagnement et orientation des victimes de violences sexistes et sexuelles
Par l'Associations Nationale des Etudiant(e)s en Médecine de France (ANEMF)

ENGAGEMENT ASSOCIATIF

2023-2026 Au sein de l'Association Française des Etudiants pour la Ville :
Colocation à projets solidaires et mentorat

2025 Dans le cadre de la semaine des féminismes de l'université de Caen Normandie
Co-animation d'une table ronde sur l'écoféminisme

2021-2022 Au sein de l'Association Corporative des Etudiants en Médecine de Toulouse :
Vice présidente en charge des affaires sociales
Au sein de l'association national des doubles cursus en santé :
Tutorat pour les étudiant(e)s souhaitant intégrer l'EdiLB

2020-2021 Au sein du Tutorat Associatif Toulousain :
Responsable matière mathématiques et physique. Membre des équipes bien être et méthodologie, orientation et réorientation et innovations pédagogiques
Au sein de l'Association Corporative des Etudiants en Médecine de Toulouse :
Chargée de mission pour la distribution de paniers de légumes

EXPÉRIENCE ARTISTIQUE & SPORTIVE

• **11 ans de cours de théâtre ; Rôle principal dans un cours métrage étudiant et 2 expériences de figuration** (vidéo)

• **13 ans de cours de danse** modern-jazz, afro, hip-hop, orientale, contemporaine, rock, salsa, valse, rumba et quickstep.

• **Gymnastique tumbling** (6 ans de cours, 1er prix de la compétition « challenge de zone » en équipe en 2013), **piano** (3 ans de cours), **ski** (flèche de bronze), **surf** (vague de bronze), **parapente** (capable de voler guidée par radio en condition calmes ou légèrement agitées)



“ La thèse, c’est de l’eau. ”

Personne



Titre : Imagerie du locus coeruleus dans le vieillissement : relations avec l'intégrité cérébrale, les biomarqueurs de maladie d'Alzheimer, la structure du sommeil et les aspects psychoaffectifs

Résumé : Le locus coeruleus (LC) est un petit noyau du tronc cérébral et la principale source de noradrénaline cérébrale. Son atteinte précoce par la pathologie tau dans la tauopathie primaire liée à l'âge (accompagnant le vieillissement physiologique) ainsi que dans la maladie d'Alzheimer (MA), a d'abord été documentée par des études post-mortem, et, depuis peu, des techniques d'imagerie innovantes permettent son étude in vivo, notamment via deux marqueurs de son intégrité : l'intensité et le volume. Les conséquences de cette atteinte sur l'intégrité et le fonctionnement cérébraux restent cependant mal comprises. Dans un premier temps, nous avons évalué les liens entre l'intégrité du LC (volume et intensité) et les atteintes cérébrales (IRM structurale et TEP-FDG) à l'aide d'analyses voxel-à-voxel chez des sujets âgés sans trouble cognitif. Nos résultats ont montré une association positive entre l'intensité du LC et le volume de matière grise corticale. De plus, plusieurs biomarqueurs de la MA modulaient les associations entre l'intégrité du LC et les atteintes cérébrales, de sorte que celles-ci étaient plus marquées lorsque les niveaux de biomarqueurs étaient élevés. Dans un second temps, nous avons étudié les liens entre l'intensité du LC et différents paramètres du sommeil. L'intensité du LC n'était pas associée à la macrostructure du sommeil. En revanche, elle était associée à un nombre plus faible de fuseaux de sommeil rapides par minute de sommeil N2, qui se regroupaient également moins en trains de fuseaux. De façon intéressante, une association positive entre l'intensité du LC et la fréquence des fuseaux de sommeil rapides n'était observée que chez les participants non porteurs de l'allèle APOE ε4 et négatifs pour l'amyloïde. Enfin, nous nous sommes intéressés au lien entre le volume du LC et les symptômes de trouble du deuil prolongé. Nos résultats ont montré qu'un volume plus élevé du LC était associé à des symptômes plus sévères de ce trouble, indépendamment des symptômes d'anxiété, de stress et de dépression. En revanche, l'activité du LC mesurée en IRM fonctionnelle au repos ne montrait pas d'association significative. Dans l'ensemble, ces travaux suggèrent que les altérations du LC pourraient contribuer aux atteintes cérébrales, aux modifications du sommeil et aux symptômes psychiatriques observés au cours du vieillissement physiologique et de la phase préclinique de la MA.

Mots-clés : locus coeruleus, imagerie par résonance magnétique, vieillissement, maladie d'Alzheimer, sommeil, fuseaux de sommeil, trouble du deuil prolongé

Title: Locus coeruleus imaging in aging: associations with brain integrity, sleep structure and psycho-emotional states

Abstract: The locus coeruleus (LC) is a small brainstem nucleus and the primary brain norepinephrine source. The early presence of tau pathology in this nucleus in primary age-related tauopathy (associated with physiological aging) as well as in Alzheimer's disease was first documented by postmortem studies. More recently, innovative imaging techniques have enabled its exploration in vivo, notably through two integrity markers: intensity and volume. However, the consequences of LC impairment on brain integrity and function remain poorly understood. First, we studied the links between LC integrity (volume and intensity) and brain integrity (studied with structural MRI and FDG-PET), in voxelwise analyses carried out in older participants without cognitive impairment. Our results show a positive association between LC intensity and cortical gray matter volume. Furthermore, various AD biomarkers modulated associations between LC and brain integrity, such that at higher biomarker levels, the slope was steeper. Second, we evaluated the links between LC intensity and various sleep measures. LC intensity was not associated with sleep macrostructure. However, it was associated with a lower number of fast sleep spindles per minute of N2 sleep, which were thus less likely to cluster into spindle trains. Interestingly, a positive association between LC intensity and fast sleep spindle frequency was observed only in subjects who were non-carriers of the APOE4 allele, or amyloid-negative. Finally, we studied the links between LC volume and prolonged grief disorder symptoms. Our work showed that a larger LC volume was associated with more severe symptoms of this disorder, independently of anxiety, stress, and depression symptoms. Conversely, LC activity measured by functional MRI at rest showed no significant association. Overall, these results suggest that LC alterations may contribute to brain damage, sleep disturbances, and psychiatric symptoms observed during physiological aging and in preclinical AD.

Keywords: locus coeruleus, magnetic resonance imaging, aging, Alzheimer's disease, sleep, sleep spindles, prolonged grief disorder