

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

NEUROIMAGERIE ANATOMIQUE DANS LE TROUBLE
COMORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL IDIOPATHIQUE

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
SHADY RAHAYEL

FÉVRIER 2019

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier en premier lieu Jean-François pour la confiance que tu as accordée en mes capacités et en ma personne. On ne vient pas de nulle part : la confiance est inspirante et elle m'accompagnera dans mon parcours en recherche. Je remercie également Jacques, une source constante d'inspiration, cela va sans dire. Un grand merci aussi à mes superviseuses cliniques, Carole, Pascale et Martine, toujours présentes pour contenir mes questionnements existentiels.

Tous ceux qui composent mes souvenirs de doctorat, je vous remercie. Merci Olivier pour toutes ces histoires et absurdités qui resteront à jamais. Merci Vodka Tallinn (stands for Daphné & Jessica) pour les voyages, les absurdités. Merci à Pauline, Véronique, Frédérique, Jessica, Josie-Anne, Sonia, Catherine, Audrey, Christophe, Marjolaine, Yanick, Malo. Vous êtes des gens beaux, des gens vrais.

Je remercie mes parents, qui m'ont transmis l'importance du travail et de la ténacité face à l'adversité. En dépit des difficultés, j'apprends tous les jours de vous, vous qui réinventez quotidiennement ce que signifie la vie. Merci Strasbourg : sa cathédrale, ses ponts et l'amour pour Chloé, avec qui j'ai eu la chance de revenir. Mon quotidien est serein et tu me permets de le vivre pleinement.

Je remercie les organismes subventionnaires et les centres de recherche pour leur soutien financier, qui m'a permis de me dévouer aux choses de la recherche. Merci aux participants, spécialement aux patients, qui ont rendu ces études possibles. J'espère avoir donné au suivant.

Après sept ans de doctorat... it's a wrap.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	xiii
RÉSUMÉ	xv
ABSTRACT	xvii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I CONTEXTE THÉORIQUE.....	3
1.1 Sommeil.....	3
1.1.1 Sommeil paradoxal (SP)	3
1.1.2 Mécanismes neurophysiologiques de l'atonie musculaire en SP	4
1.2 Trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP)	6
1.2.1 Tableau clinique et critères diagnostiques	6
1.2.2 Association à la neurodégénérescence.....	7
1.2.3 Les synucléinopathies	8
1.2.4 La maladie de Parkinson (MP)	11
1.2.5 La démence à corps de Lewy (DCL)	13
1.3 Les marqueurs de neurodégénérescence dans le TCSPi.....	14
1.3.1 Fonctions motrices.....	14
1.3.2 Fonctions cognitives	16
1.3.3 Fonctions perceptuelles.....	19
1.3.4 Fonctions autonomiques	21
1.3.5 Anomalies en neuroimagerie fonctionnelle	21
1.4 IRM de la matière grise	28
1.4.1 La morphométrie voxel par voxel.....	30
1.4.2 Les analyses basées sur la surface corticale.....	32
1.4.3 Les analyses basées sur la surface sous-corticale	34

1.5	Les études d'IRM anatomique dans le TCSPi.....	36
1.6	Objectifs et hypothèses de recherche.....	38
1.6.1	Étude 1	38
1.6.2	Étude 2	38
1.6.3	Étude 3	39

CHAPITRE II ARTICLE 1. PATTERNS OF CORTICAL THINNING IN IDIOPATHIC RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER 41

2.1	Abstract.....	43
2.2	Introduction.....	44
2.3	Methods	45
2.4	Results	50
2.5	Discussion.....	52
2.6	References.....	56
2.7	Addendum.....	66

CHAPITRE III ARTICLE 2. ABNORMAL GRAY MATTER SHAPE, THICKNESS, AND VOLUME IN THE MOTOR CORTICO-SUBCORTICAL LOOP IN IDIOPATHIC RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER: ASSOCIATION WITH CLINICAL AND MOTOR FEATURES..... 71

3.1	Abstract.....	73
3.2	Introduction.....	74
3.3	Materials and Methods	76
3.4	Results	87
3.5	Discussion.....	91
3.6	References.....	98

CHAPITRE IV ARTICLE 3. CORTICAL AND SUBCORTICAL GRAY MATTER BASES OF COGNITIVE DEFICITS IN REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER..... 121

4.1	Abstract.....	123
4.2	Introduction.....	125
4.3	Materials and Methods	126

4.4	Results	131
4.5	Discussion.....	136
4.6	References.....	141
CHAPITRE V DISCUSSION GÉNÉRALE.....		159
5.1	Les anomalies anatomiques dans le TCSPi	160
5.1.1	Les anomalies corticales	160
5.1.2	Les anomalies sous-corticales des ganglions de la base	167
5.2	Les bases anatomiques des déficits cliniques dans le TCSPi	173
5.2.1	Les déficits moteurs	173
5.2.2	Les troubles cognitifs.....	182
5.2.3	Les déficits perceptuels et autonomiques	194
5.3	Limites et avenues de recherche futures	197
CONCLUSION.....		201
ANNEXE A Résumé des caractéristiques cliniques et méthodologiques des études antérieures de volumétrie dans le TCSPi		203
ANNEXE B Résumé des anomalies anatomiques corticales et sous-corticales entre les patients et les contrôles.....		207
ANNEXE C Résumé des corrélations entre les métriques corticales et sous-corticales et les variables cliniques dans le TCSPi		211
RÉFÉRENCES.....		217

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE II

Figure 2.1. Overlaying box plots on scatter plots of cortical thickness in 24 idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients and 42 healthy subjects (controls).	63
Figure 2.2. Pattern of gray matter abnormalities using corticometry and voxel-based morphometry (VBM) in 24 idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients and 42 healthy subjects (controls).	64

CHAPITRE III

Figure 3.1. Cortical thinning in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.....	111
Figure 3.2. Lower local gray matter volume in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.....	112
Figure 3.3. Shape abnormalities in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder in subcortical structures involved in motor cortico-subcortical loop	113
Figure 3.4. Between-group differences in global volume of subcortical structures involved in motor cortico-subcortical loop in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder versus controls	114
Figure 3.5. Results of correlational analyses between structural metrics and Alternate finger tapping test scores in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.....	115
Matériel supplémentaire 3.2. Shape abnormalities in patients with iRBD in subcortical structures involved in motor cortico-subcortical loop using more liberal significance threshold ($p < 0.05$ uncorrected for multiple comparisons)	118
Matériel supplémentaire 3.3. Correlations between motor abnormalities during REM sleep and impaired motor performance in patients with iRBD	119

CHAPITRE IV

Figure 4.1. Results of cortical and subcortical analyses between groups.	154
Figure 4.2. Correlation analyses.....	156

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE II

Tableau 2.1. Demographic and clinical characteristics of participants.....	60
Tableau 2.2. Corticometry analysis results.	61
Tableau 2.3. Voxel-based morphometry analysis results.....	62

CHAPITRE III

Tableau 3.1. Demographic, clinical, and motor characteristics of participants	106
Tableau 3.2. Results of cortical thickness analysis	108
Tableau 3.3. Results of voxel-based morphometry analysis.....	109
Tableau 3.4. Comparison of hypothesis-driven volumetric analysis of motor subcortical structures between patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and controls	110
Matériel supplémentaire 3.1. Polysomnographic characteristics of iRBD patients..	117

CHAPITRE IV

Tableau 4.1. Demographic and clinical characteristics of participants.....	145
Tableau 4.2. Results of vertex-based cortical analyses.....	147
Tableau 4.3. Results of vertex-based subcortical analyses	149
Tableau 4.4. Receiver operating characteristic curves for discriminating the presence of mild cognitive impairment.....	150
Tableau 4.5. Results of cortical correlation analyses in patients	152

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

En français :

DCL	Démence à corps de Lewy
EEG	Électroencéphalographie
EMG	Électromyographie
MP	Maladie de Parkinson
PDRP	Réseau de covariance métabolique de la maladie de Parkinson
PSG	Polysomnographie
SP	Sommeil paradoxal
TCL	Trouble cognitif léger
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TCSPi	Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons
VBM	Morphométrie voxel par voxel

En anglais :

ANOVA	Analysis of variance
AUC	Area under the curve
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Cortical thickness
DLB	Dementia with Lewy bodies
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision
DTI	Diffusion tensor imaging
EEG	Electroencephalography
EMG	Electromyography
EOG	Electrooculography
FM-100	Farnsworth-Munsell 100 Hue Test
FWHM	Full width at half maximum
GM	Gray matter
HC	Healthy controls
ICBM	International Consortium for Brain Mapping
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
iRBD	Idiopathic REM sleep behavior disorder

LRRK2	Leucine-rich repeat kinase 2
MCI	Mild cognitive impairment
MNI	Montreal Neurological Institute
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MPRAGE	Magnetization-prepared rapid gradient-echo
MRI	Magnetic resonance imaging
MSA	Multiple system atrophy
PD	Parkinson's disease
PSG	Polysomnography
RBD	REM sleep behavior disorder
REM	Rapid eye movement
RFT	Random field theory
ROC	Receiver operating characteristics
SD	Standard deviation
T	Tesla
TBSS	Tract-based spatial statistics
TFCE	Threshold-free cluster enhancement
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	University of California Smell Identification Test
VBM	Voxel-based morphometry
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WM	White matter

RÉSUMÉ

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (TCSPI) est une pathologie du sommeil caractérisée par la perte de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal. Le TCSPI est un facteur de risque majeur des synucléinopathies comme la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée. Ainsi, les patients TCSPI présentent des déficits moteurs et cognitifs relativement subtils qui sont également retrouvés de façon plus importante dans les synucléinopathies. Les patients TCSPI présentent aussi, comme dans les synucléinopathies, des anomalies cérébrales fonctionnelles qui concernent la recapture de la dopamine et la perfusion sanguine. À ce jour, seulement quelques études ont identifié des anomalies morphologiques de la matière grise dans le TCSPI, mais les résultats sont inconsistants ou n'ont pas toujours été répliqués.

L'objectif général de cette thèse est d'étudier la morphologie de la matière grise dans le TCSPI et son association avec la symptomatologie motrice et cognitive. Pour ce faire, nous avons recruté des patients TCSPI et des sujets contrôles sains. Tous les participants ont eu un enregistrement polysomnographique afin de confirmer ou d'exclure la présence d'un TCSPI, ainsi qu'un examen d'imagerie par résonance magnétique sous un champ magnétique de 3 teslas avec acquisition d'images anatomiques T1. Tous les participants ont également eu des évaluations neuropsychologiques et neurologiques complètes incluant des mesures motrices et cognitives exhaustives. Nous avons analysé les images anatomiques des participants à l'aide de plusieurs techniques d'analyses morphologiques de la matière grise cérébrale dont la morphométrie voxel par voxel (VBM), l'analyse surfacique de métriques corticales comme l'épaisseur du cortex et l'aire de surface du cortex, et l'analyse surfacique et du volume des structures sous-corticales.

L'objectif de l'étude 1 était d'identifier des anomalies de la matière grise dans le TCSPI. Des analyses de VBM et d'épaisseur corticale ont été réalisées chez 24 patients TCSPI et 42 sujets contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'éducation. Les résultats montrent que les patients TCSPI ont un amincissement du cortex frontal, fusiforme et lingual et une perte du volume dans le sillon frontal supérieur droit.

Les objectifs de l'étude 2 étaient 1) de comparer la morphologie des structures corticales et sous-corticales impliquées dans la régulation motrice entre des patients

TCSPi et des sujets contrôles, et 2) de déterminer dans le TCSPi les liens entre les anomalies cérébrales rapportées et les déficits moteurs. Quarante et un patients TCSPi et 41 sujets contrôles ont été recrutés et appariés pour l'âge, le sexe et l'éducation. Nous avons effectué des analyses de VBM, d'épaisseur corticale, de volume et de surface sous-corticale entre les groupes et avons corrélé les métriques anatomiques à la sévérité des symptômes moteurs. Les résultats indiquent que les patients TCSPi ont des anomalies morphologiques dans le gyrus précentral, le putamen et le globus pallidus comparativement aux sujets contrôles. Ces anomalies sont également liées à la sévérité de l'atteinte motrice chez les patients TCSPi.

Les objectifs de l'étude 3 étaient 1) d'investiguer les anomalies morphologiques de la matière grise chez les patients TCSPi qui ont également un diagnostic de trouble cognitif léger (TCL), et 2) de déterminer dans le TCSPi les liens entre ces anomalies de la matière grise et la symptomatologie cognitive. Nous avons étudié 17 patients TCSPi avec un TCL, 35 patients TCSPi sans TCL et 41 sujets contrôles, appariés pour l'âge, le sexe et l'éducation. Des analyses surfaciques corticales de volume, d'épaisseur et d'aire de surface ainsi que des analyses surfaciques sous-corticales ont été réalisées entre les groupes. Les métriques anatomiques ont également été corrélées aux performances cognitives. Les résultats montrent que les patients TCSPi avec un TCL ont des anomalies corticales plus étendues dans le cortex frontal et temporal ainsi qu'une surface plus contractée dans le globus pallidus, le putamen et le thalamus. Par ailleurs, les patients TCSPi sans TCL ont des anomalies qui se limitent aux régions corticales frontales. De plus, la performance aux tests cognitifs est associée aux anomalies de la matière grise corticale et sous-corticale dans le TCSPi.

En résumé, nous montrons que les patients TCSPi ont des anomalies importantes de la matière grise corticale et sous-corticale. Ces anomalies sont plus étendues chez les patients TCSPi qui ont un TCL. De plus, la symptomatologie motrice et cognitive du TCSPi est fortement associée à ces anomalies de la matière grise. Ces travaux permettent de mieux comprendre les bases neuroanatomiques de la symptomatologie motrice et cognitive du TCSPi. Ils soulignent l'importance de s'attarder aux sous-groupes d'individus avec un TCSPi afin de mieux comprendre l'hétérogénéité clinique et l'évolution vers les sous-types de synucléinopathies.

Mots clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal, maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, trouble cognitif léger, neuroimagerie.

ABSTRACT

Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) is a sleep disorder characterized by the loss of muscle atonia during REM sleep. RBD is a major risk factor for synucleinopathies such as Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. RBD patients present with motor and cognitive abnormalities, subtler than in overt synucleinopathies. As in synucleinopathies, RBD patients also show functional brain abnormalities that affect dopamine reuptake and blood perfusion. To date, only a few studies have identified structural gray matter abnormalities in RBD, and results are inconsistent and rarely replicated.

The general objective of this thesis is to investigate gray matter abnormalities in RBD and their association with motor and cognitive symptoms. We recruited RBD patients and healthy controls who underwent polysomnography recording to confirm or rule out the presence of RBD. All participants also underwent a 3-tesla magnetic resonance imaging examination to acquire T1-weighted anatomical images. All participants also completed thorough neuropsychological and neurological examinations including motor and cognitive assessments. We analyzed anatomical images using several techniques to investigate brain morphology including voxel-based morphometry (VBM), surface-based cortical analysis (to investigate cortical thickness and surface area), and vertex-based shape and volume analyses of subcortical structures.

The objective of study 1 was to identify structural gray matter abnormalities in RBD. VBM and cortical thickness analyses were performed in 24 RBD patients and 42 healthy age-, sex-, and education-matched controls. Results show that RBD patients present with thinning in the frontal, fusiform, and lingual cortices as well as reduced volume in the right superior frontal sulcus in comparison to controls.

The objectives of study 2 were to 1) compare morphology in cortical and subcortical structures involved in motor regulation between RBD patients and healthy controls, and 2) determine the associations between brain changes and motor abnormalities in RBD patients. Forty-one RBD patients and 41 healthy controls were recruited and matched for age, sex, and education. We performed VBM, cortical thickness, and subcortical volume and shape analyses between groups and correlated these structural metrics with motor symptoms. Results show that RBD patients present with structural

impairments in the precentral gyrus, the putamen, and the pallidum versus controls. These abnormalities were also associated with motor deficits in RBD patients.

The objectives of study 3 were to 1) investigate structural gray matter abnormalities in RBD patients who also have a diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) and 2) determine the associations between gray matter abnormalities and cognitive symptoms in RBD patients. We recruited 17 RBD patients with MCI, 35 RBD patients without MCI, and 41 healthy controls, all matched for age, sex, and education. Surface-based cortical volume, thickness, and surface area analyses as well as vertex-based subcortical analysis were performed between groups. We also correlated structural metrics with cognitive performance in patients. Results show that RBD patients with MCI present with more extensive cortical abnormalities in the frontal and temporal cortices as well as with more contracted shape in the pallidum, putamen, and thalamus. RBD patients without MCI only showed cortical abnormalities restricted to the frontal regions. Moreover, cognitive performance in patients was associated with cortical and subcortical gray matter abnormalities.

In summary, studies conducted as part of this thesis show that RBD patients have marked gray matter cortical and subcortical abnormalities. These abnormalities are more extensive in RBD patients with MCI. Moreover, motor and cognitive symptoms in RBD are associated with structural gray matter abnormalities. These studies help understand the neuroanatomical bases of motor and cognitive symptomatology in RBD patients. They also underline the importance of stratifying RBD patients on the basis of cognitive status in order to better understand the clinical heterogeneity of RBD and the evolution towards distinct synucleinopathies.

Keywords : rapid eye movement sleep behavior disorder, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, mild cognitive impairment, neuroimaging.

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population est parmi les enjeux de santé publique les plus importants de notre époque. Les défis qu'il entraîne sont colossaux, notamment quant à la capacité des infrastructures d'absorber les conséquences sanitaires associées au vieillissement normal et pathologique de la population. En effet, on estime que plus de 75 millions de personnes dans le monde seront atteintes de démence d'ici 2030 et le triple est attendu d'ici 2050 (Organisation mondiale de la santé, 2015). Le droit des personnes âgées de jouir du meilleur état de santé possible et les impératifs socio-économiques qui en découlent nécessiteront d'importants investissements dans la recherche portant sur le vieillissement cognitif, les maladies neurodégénératives et les facteurs de risque qui y sont associés.

Les maladies neurodégénératives n'apparaissent pas spontanément : elles sont systématiquement précédées d'une période pendant laquelle la personne ne présente aucun signe ou symptôme malgré un processus neurodégénératif. La recherche qui porte sur les processus ayant cours pendant cet intervalle préclinique est particulièrement importante afin de mieux comprendre les mécanismes pathologiques qui mènent aux signes et symptômes cliniques chez la personne. Cette compréhension est d'autant plus importante qu'elle représente un premier pas dans l'élaboration de thérapies de neuroprotection qui cibleront certains de ces mécanismes en vue d'arrêter ou de retarder l'évolution de la maladie. Les maladies neurodégénératives sont nombreuses et généralement répertoriées sur la base de la protéine qui devient anormale dans le cerveau. Les familles les plus fréquentes, les tauopathies et les synucléinopathies, sont caractérisées par un dysfonctionnement protéinique qui concerne respectivement la protéine tau et l'alpha-synucléine. Les synucléinopathies

regroupent notamment la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée.

Une des particularités des synucléinopathies est l'apparition chez de nombreux patients, plusieurs années avant le diagnostic, d'une pathologie du sommeil appelée le trouble comportemental en sommeil paradoxal. Cette condition se caractérise par la perte de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal qui rend possible la mise en acte des rêves par le dormeur. Ces individus sont à très haut risque de développer une synucléinopathie et présentent déjà des déficits moteurs et cognitifs relativement subtils mais similaires à ceux retrouvés dans les synucléinopathies. Les patients avec un trouble comportemental en sommeil paradoxal présentent également des anomalies anatomiques et fonctionnelles du cerveau. Ce trouble du sommeil représente donc une fenêtre prodromale de choix pour mieux comprendre les bases pathophysiologiques associées au développement de la maladie de Parkinson, de la démence à corps de Lewy et de l'atrophie multisystématisée.

CHAPITRE I

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1 Sommeil

1.1.1 Sommeil paradoxal (SP)

Le sommeil est divisé en deux états distincts, le sommeil paradoxal (SP) et le sommeil à ondes lentes, qui alternent de façon cyclique au cours de la nuit (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, & McCarley, 2012). Alors que le sommeil à ondes lentes se présente principalement en début de nuit, la proportion de SP augmente progressivement au cours de la nuit et chaque épisode de SP est rallongé par rapport au précédent. Les caractéristiques physiologiques du SP diffèrent considérablement des autres stades de sommeil : au lieu d'une activité électroencéphalographique (EEG) qui ralentit et se synchronise progressivement, le SP présente une activité EEG désynchronisée, rapide et de bas voltage similaire à l'activité EEG d'éveil. De plus, le SP s'accompagne d'une atonie musculaire, d'une activité onirique intense et de mouvements oculaires rapides.

1.1.2 Mécanismes neurophysiologiques de l'atonie musculaire en SP

Les circuits responsables de la génération de l'atonie musculaire en SP sont localisés dans le tronc cérébral, plus spécifiquement dans une région de la formation réticulée pontique située ventralement et rostralement par rapport au locus coeruleus, à la hauteur de la portion caudale du noyau tegmental latérodorsal (Luppi et al., 2011; Peever, Luppi, & Montplaisir, 2014). Cette région, appelée noyau subcoeruleus, péri-locus coeruleus alpha, noyau tegmental sous-latérodorsal ou division rostrale du noyau réticulaire pontique oral, est composée de cellules dites « REM-on » en raison du fait qu'elles sont plus actives en SP que lors de l'éveil ou du sommeil lent (Boissard et al., 2002; Boissard, Fort, Gervasoni, Barbagli, & Luppi, 2003; Jouvet, 1962; Lu, Sherman, Devor, & Saper, 2006). La majorité de ces cellules sont glutamatergiques (Clément, Sapin, Béro, Fort, & Luppi, 2011) et responsables de l'apparition de l'atonie musculaire en SP en raison de projections sur des circuits inhibiteurs situés dans le bulbe ventromédian (Boissard et al., 2002; Lai & Siegel, 1988). Plus spécifiquement, ces cellules projettent sur les noyaux réticulaires gigantocellulaires ventraux et alpha dont les neurones GABAergiques et glycinergiques projettent à leur tour sur les motoneurones squelettiques (Brooks & Peever, 2008; Brooks & Peever, 2012; Krenzer et al., 2011). Ces projections sont à l'origine des décharges hyperpolarisantes qui inhibent toniquement les motoneurones au cours du SP (Morales, Schadt, & Chase, 1981; Nakamura, Goldberg, Chandler, & Chase, 1978). Deux populations distinctes de cellules composent toutefois le noyau subcoeruleus, l'une responsable de l'atonie musculaire spécifiquement et l'autre de la régulation plus générale des périodes de SP (Fuller, Saper, & Lu, 2007). La perte de l'atonie musculaire en SP, en association avec une architecture du sommeil qui est par ailleurs normale, représente la caractéristique principale du trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) (Schenck, Bundlie, Ettinger, & Mahowald, 1986). Les bases neuroanatomiques sous-tendant le TCSP concernaient

principalement la sous-population des cellules du noyau subcoeruleus qui sont associées à l'atonie musculaire en SP (Fragine, Torontali, Snow, & Peever, 2015; McKenna & Peever, 2017). En effet, certaines lésions très spécifiques du noyau subcoeruleus empêchent l'apparition de l'atonie musculaire en SP sans pour autant altérer le déroulement normal des périodes de SP (Boissard et al., 2002; Boissard et al., 2003; Lu et al., 2006). L'inhibition motrice est également entretenue par des projections directes du noyau subcoeruleus vers les interneurons spinaux (Boissard et al., 2002; Boissard et al., 2003; Krenzer et al., 2011; Lu et al., 2006) ainsi que par une diminution au cours du SP de l'activité des entrées glutamatergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques et hypocréterinergiques sur les motoneurones (Burgess, Lai, Siegel, & Peever, 2008; Chan, Steenland, Liu, & Horner, 2006; Fenik, Davies, & Kubin, 2005; Lai, Kodama, & Siegel, 2001). Le noyau réticulaire gigantocellulaire dorsal, composé de neurones GABAergiques et situé dans le bulbe rachidien, s'activerait au cours du SP afin d'inhiber les régions associées à l'éveil comme le locus coeruleus, le noyau dorsal du raphé et la portion ventrolatérale de la substance grise périaqueducale (Gervasoni et al., 2000; Luppi et al., 2006). Plusieurs groupes de cellules, incluant les systèmes cholinergiques pédonculopontins et latérodorsaux et le système mélanocortinergique hypothalamique, ont également été identifiés comme jouant un rôle dans le SP (Jego et al., 2013; Luppi et al., 2011; Van Dort et al., 2015), mais leurs mécanismes d'action demandent encore à être élucidés. Certaines évidences suggèrent que l'activité motrice phasique qui peut apparaître pendant le SP normal, comme des contractions musculaires, et de laquelle les mouvements anormaux du TCSP seraient une manifestation plus prononcée, est due à l'action du noyau rouge et des noyaux tegmentaux latérodorsaux et pédonculopontins, qui déchargent en synchronie avec les épisodes moteurs phasiques (Gassel et al., 1966; Karlsson et al., 2005; Lim et al., 2007). De plus, une implication corticale est également rapportée au cours du SP en raison de la coordination des mouvements dans le TCSP qui ressemblent considérablement à des mouvements volontaires. Ceci est supporté par des évidences montrant que les

neurones de la voie pyramidale sont particulièrement actifs pendant le SP tout comme à l'éveil (Evarts, 1964).

1.2 Trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP)

1.2.1 Tableau clinique et critères diagnostiques

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une pathologie du sommeil caractérisée par la perte de l'atonie musculaire en SP et l'apparition de manifestations motrices indésirables, souvent violentes, donc potentiellement dangereuses pour le patient et son partenaire de lit (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ces comportements sont le plus souvent élémentaires mais peuvent également inclure des mouvements élaborés d'apparence intentionnelle comme des coups de poing et des coups de pied (Fernandez-Arcos, Iranzo, Serradell, Gaig, & Santamaria, 2016; Frauscher et al., 2007).

Les critères diagnostiques du TCSP incluent : 1) des épisodes répétés de vocalisation ou de comportements moteurs complexes pendant le sommeil, 2) l'objectivation de comportements apparaissant pendant le SP documentés par un enregistrement polysomnographique (PSG) ou bien présumés comme apparaissant pendant le SP sur la base de l'histoire clinique, 3) un enregistrement PSG qui démontre une perte d'atonie musculaire en SP, et 4) que la condition ne soit pas mieux expliquée par une autre pathologie du sommeil, par un trouble mental ou par l'utilisation d'une médication ou d'une substance (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Bien que des questionnaires existent pour dépister la présence d'un TCSP (Boeve, Molano, et al., 2013; Boeve et al., 2011; Frauscher et al., 2012), l'enregistrement PSG demeure à ce jour nécessaire pour faire un diagnostic clinique de TCSP, notamment

car la présence de comportements moteurs pendant le sommeil peut être associée à d'autres pathologies du sommeil (Högl & Iranzo, 2017). L'activité électromyographique (EMG) en SP est généralement séparée en activité phasique ou tonique (Högl & Iranzo, 2017; St Louis & Boeve, 2017). L'activité phasique représente l'augmentation de l'activité EMG sous forme de courtes décharges intermittentes alors que l'activité tonique représente l'augmentation soutenue de l'activité EMG de fond (Lapierre & Montplaisir, 1992; Montplaisir et al., 2010). Plusieurs techniques quantitatives ont été proposées qui suggèrent des seuils auxquels l'activité EMG en SP est considérée anormale (Ferri et al., 2008; Ferri et al., 2010; Frauscher et al., 2012; McCarter et al., 2017), incluant une technique élaborée à Montréal (Lapierre & Montplaisir, 1992; Montplaisir et al., 2010). Selon celle-ci, une activité EMG en SP est considérée anormale lorsque l'activité EMG phasique excède 15 % du temps total de SP ou lorsque l'activité EMG tonique excède 30 % du temps total de SP (Montplaisir et al., 2010).

1.2.2 Association à la neurodégénérescence

Le TCSP est un facteur de risque majeur du développement d'une maladie neurodégénérative de type synucléinopathie comme la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) ou l'atrophie multisystématisée (AMS) (St Louis & Boeve, 2017). De 15 à 35 % des patients TCSP développent une synucléinopathie sur une période de 2 à 5 ans alors que les chiffres s'élèvent de 41 à 91 % sur une période de 12 à 25 ans (Iranzo et al., 2014; Iranzo, Lomena, et al., 2010; Iranzo et al., 2006; Iranzo et al., 2013; Postuma, Gagnon, Vendette, Fantini, et al., 2009; Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009b; Schenck, Boeve, & Mahowald, 2013; Schenck, Bundlie, & Mahowald, 1996). Les patients TCSPi n'ayant pas développé de synucléinopathie après 12 ans présentent tout de même des signes qui suggèrent

qu'une synucléinopathie est malgré tout en cours de progression (Iranzo, Stefani, et al., 2017). Environ 74 % des patients TCSPi satisfont les critères de MP prodromale probable élaborés par le *Movement Disorder Society* (T. R. Barber, Lawton, et al., 2017). Les séries autoptiques indiquent que 94 % des patients TCSP présentent une pathologie de type synucléine (Boeve et al., 2007; Boeve, Silber, et al., 2013; Iranzo et al., 2013; Uchiyama et al., 1995), qui se retrouve également au niveau de certains tissus périphériques (Sprenger et al., 2015; Vilas et al., 2016). Cependant, jusqu'à 34 % des patients TCSP combinent à la fois une pathologie de type Lewy et une pathologie de type Alzheimer (Boeve, Silber, et al., 2013). Lorsque le TCSP se présente en l'absence d'un diagnostic clinique de synucléinopathie, le TCSP est dit idiopathique (TCSPi) alors que lorsqu'il accompagne une synucléinopathie et qu'il devient un des éléments de la symptomatologie non motrice, le TCSP est dit secondaire (Högl & Iranzo, 2017). Le TCSPi représente donc un stade prodromal de choix pour mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques qui mènent au développement d'une synucléinopathie et éventuellement de permettre le développement et la mise à l'essai de thérapie de neuroprotection contre les synucléinopathies (Postuma, Gagnon, Bertrand, Génier Marchand, & Montplaisir, 2015; Postuma, Gagnon, & Montplaisir, 2010).

1.2.3 Les synucléinopathies

Les synucléinopathies sont caractérisées par l'accumulation anormale dans les neurones d'agrégats insolubles d'alpha-synucléine appelés corps ou neurites de Lewy, selon qu'ils se trouvent dans le corps cellulaire ou dans les processus neuronaux (McCann, Stevens, Cartwright, & Halliday, 2014). À l'état normal, l'alpha-synucléine est une protéine composée de 140 acides aminés, fortement exprimée dans les tissus nerveux et qui se situe plus volontiers au niveau des terminaisons

synaptiques (Marques & Outeiro, 2012). De par ses liaisons privilégiées avec les lipides et en raison de plusieurs caractéristiques structurelles et fonctionnelles qu'elle partage avec les apolipoprotéines (Emamzadeh, 2017), l'alpha-synucléine serait impliquée dans le transport des lipides, l'empaquetage lipidique des membranes et la détection des défauts membranaires (Burré, Sharma, & Südhof, 2018). Elle serait aussi associée à la régulation du transport vésiculaire : l'accumulation anormale d'alpha-synucléine inhiberait le déplacement des protéines du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi (Cooper, Gitler, et al., 2006), ce qui, à terme, interférerait avec les processus d'arrimage et de fusion vésiculaires (Burré et al., 2018). Malgré la localisation présynaptique de l'alpha-synucléine, ses interactions avec les vésicules synaptiques et son activité chaperon sur les protéines SNARE suggèrent un rôle dans la libération des neurotransmetteurs et dans la plasticité synaptique. Les évidences à ce sujet demeurent toutefois équivoques, certaines rapportant un impact sur l'activité synaptique et d'autres non (Burré et al., 2018). L'activité chaperon de l'alpha-synucléine serait toutefois associée à des mécanismes visant à prévenir l'aggrégation anormale de protéines dénaturées dans la cellule (Sharma & Priya, 2017). Enfin, un rôle de l'alpha-synucléine dans la synthèse et le transport dopaminergiques a été rapporté : sa présence inhiberait la synthèse de dopamine en inhibant la phosphorylation de la tyrosine hydroxylase ainsi que l'activité des transporteurs vésiculaires monoaminergiques (Venda, Cragg, Buchman, & Wade-Martins, 2010). En résumé, bien que l'alpha-synucléine interagisse avec de nombreuses protéines cellulaires, la signification physiologique de sa contribution demeure encore à déterminer (Burré et al., 2018).

Dans le contexte des synucléinopathies, l'alpha-synucléine subit un changement conformationnel qui l'amène à s'agglomérer et qui interfère avec le fonctionnement cellulaire (Jellinger, 2014). Plusieurs évidences suggèrent désormais que l'alpha-synucléine se propagerait de neurone en neurone sous une forme toxique et selon une séquence relativement prévisible qui va du plexus entérique au cortex cérébral (Braak

et al., 2003; Goedert, Spillantini, Del Tredici, & Braak, 2013; O. Marques & Outeiro, 2012). Braak et collègues ont élaboré un modèle neuropathologique de la progression des dépôts d'alpha-synucléine dans le cerveau en six stades (Braak, Ghebremedhin, Rub, Bratzke, & Del Tredici, 2004). Au stade 1, la pathologie commence dans le bulbe olfactif, le noyau olfactif antérieur et la portion inférieure du bulbe rachidien. Au stade 2, elle se répand aux noyaux non dopaminergiques de la partie caudale du tronc cérébral comme les noyaux du raphé, les portions magnocellulaires de la formation réticulée (en particulier le noyau réticulaire gigantocellulaire) et les neurones catécholaminergiques mélanisés du complexe coeruleus-subcoeruleus. Le noyau subcoeruleus est une structure centrale à la génération de l'atonie musculaire en SP (McKenna & Peever, 2017). Les neurones catécholaminergiques de ce noyau sont particulièrement sensibles au processus pathologique de la synucléinopathie, surtout par rapport aux autres cellules, plus petites et non mélanisées, qui composent ce complexe (Braak & Del Tredici, 2009). Ainsi, alors qu'une pathologie au stade 1 verrait l'apparition de troubles olfactifs et dysautonomiques, une pathologie au stade 2 serait associée à l'apparition du TCSP et de symptômes anxiodépressifs (Schrag & Taddei, 2017; Titova, Qamar, & Chaudhuri, 2017). Au stade 3, la pathologie continue de se propager rostralement, jusqu'à atteindre les neurones dopaminergiques de la substance noire et entraîner les signes et symptômes moteurs qui sont typiques et suffisants pour poser un diagnostic clinique de MP. Au stade 4, la dégénérescence de la substance noire se poursuit et la propagation des dépôts d'alpha-synucléine se répand à certains noyaux de l'amygdale, au thalamus ainsi qu'au cortex cérébral, plus particulièrement aux régions allocorticales et mésocorticales (temporales antérieures médianes). Au stade 5, la pathologie progresse volontiers vers les régions néocorticales associatives temporales et préfrontales. Au stade 6, la pathologie s'installe à l'ensemble du néocortex, se nichant dans les cortex associatifs et se répandant aux cortex sensoriels et moteurs.

Le modèle de Braak et al. présente toutefois quelques limites (Jellinger, 2009). Premièrement, aucun patient avec une DCL ne faisait partie des études autopsiques originales, ce qui a pu biaiser le modèle en faveur d'une propagation plus typique de la MP que de la DCL (Braak & Del Tredici, 2017; Burke, Dauer, & Vonsattel, 2008). Le modèle semble également limité par le fait que seulement la moitié des patients MP présenteraient une propagation suivant le modèle de Braak et al. (G. Halliday, McCann, & Shepherd, 2012; Kalaitzakis, Graeber, Gentleman, & Pearce, 2008). En effet, dans les études autopsiques originales, seuls les cas présentant des dépôts dans le bulbe ventromédian avaient été choisis pour élaborer le modèle, induisant un biais en faveur des patients présentant une telle pathologie (Rietdijk, Perez-Pardo, Garssen, van Wezel, & Kraneveld, 2017). Les régions les plus vulnérables aux dépôts d'alpha-synucléine sont relativement bien connues (Kingsbury et al., 2010), mais les variations dans les différentes séquences de propagation le sont beaucoup moins (Surmeier, Obeso, & Halliday, 2017). Enfin, le modèle de Braak et al. ne fait pas allusion aux changements relatifs à la pathologie amyloïde et aux enchevêtrements neurofibrillaires de protéine tau agrégée qui peuvent contribuer à la neuropathologie de la MP et de la DCL (Aarsland, 2016; Compta et al., 2011; Irwin, Lee, & Trojanowski, 2013).

1.2.4 La maladie de Parkinson (MP)

La MP est la synucléinopathie la plus fréquemment rapportée. Sa prévalence atteint 1 % de la population au-dessus de 60 ans : elle demeure rare avant l'âge de 50 ans mais atteint une prévalence de 4 % dans les groupes d'âge les plus élevés (Tysnes & Storstein, 2017). Le diagnostic clinique est posé en présence de parkinsonisme lorsque la cause la plus vraisemblable de celui-ci est jugée être la MP (Postuma, Berg, et al., 2015). La présence d'au moins deux critères diagnostiques qui supportent le

diagnostic de MP sont nécessaires comme une réponse claire et positive à la dopathérapie, des dyskinésies liées à la prise de lévodopa ou un tremblement au repos d'un membre par le passé ou documenté à l'examen moteur clinique. Certains critères agissent comme des critères d'exclusion absolue d'une MP comme des anomalies cérébelleuses, une paralysie supranucléaire verticale du regard ou la présence probable d'une démence frontotemporale de type comportemental. D'autres agissent comme des signaux d'alarme qui doivent amener le clinicien à questionner la présence de MP, comme un trouble d'équilibre qui évolue rapidement et qui mène à l'utilisation d'un fauteuil roulant en moins de 5 ans ou des signes moteurs qui ne progressent pas en moins de 5 ans à moins d'un traitement pharmacologique en cours. Les signes et symptômes moteurs de la MP sont associés à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la partie compacte de la substance noire qui projette vers le striatum (Poewe et al., 2017). Les déficits moteurs apparaîtraient suite à une diminution de 70 à 80 % de la dopamine striatale, qui correspondraient à la perte de 30 à 50 % des neurones dopaminergiques de la partie compacte de la substance noire (Fearnley & Lees, 1991; C. S. Lee et al., 2000; Stoessl, 2007). Bien que le diagnostic clinique considère le parkinsonisme comme le critère central de la MP, de nombreux symptômes non moteurs sont également rapportés (Schapira, Chaudhuri, & Jenner, 2017). Ces symptômes non moteurs sont généralement présents plusieurs années avant l'apparition des symptômes moteurs et le diagnostic de MP (Génier Marchand, Montplaisir, Postuma, Rahayel, & Gagnon, 2017; Postuma, Gagnon, Vendette, Desjardins, & Montplaisir, 2011; Postuma, Gagnon, et al., 2009b). Ils se caractérisent notamment par des pathologies du sommeil (comme le TCSP), des déficits cognitifs, des troubles olfactifs, une altération de la discrimination des couleurs et une dysautonomie (Titova et al., 2017). Près de 40 % des patients MP présentent un TCSP (Gagnon et al., 2002; Sixel-Doring, Trautmann, Mollenhauer, & Trenkwalder, 2011). Les patients MP avec TCSP auraient un phénotype plus sévère que les patients MP sans TCSP, caractérisé par une pathologie plus diffuse, une qualité de vie réduite et un phénotype moteur akinéto-rigide qui répond moins bien à la dopathérapie (Y.

Kim et al., 2018; J. E. Lee, Kim, Shin, & Sohn, 2010; McCarter, St Louis, & Boeve, 2013; Postuma, Gagnon, Vendette, Charland, & Montplaisir, 2008). Ces patients sont également plus à risque de développer des déficits cognitifs incluant un trouble cognitif léger (TCL) et une démence (Anang et al., 2014; Gagnon et al., 2009; Jozwiak et al., 2017; Postuma, Bertrand, et al., 2012; Vendette et al., 2007) ou bien de présenter des signes et symptômes dysautonomiques (J. S. Kim et al., 2016; Postuma, Gagnon, Pelletier, & Montplaisir, 2013; Postuma, Gagnon, et al., 2009b).

1.2.5 La démence à corps de Lewy (DCL)

La DCL est la deuxième cause la plus fréquente de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer (Vann Jones & O'Brien, 2014). Le diagnostic clinique de DCL probable est posé en présence de démence lorsqu'accompagné d'au moins deux critères parmi lesquels la présence de fluctuations cognitives et attentionnelles significatives, d'hallucinations visuelles récurrentes et complexes, d'un TCSP ou de manifestations cardinales spontanées de parkinsonisme (McKeith et al., 2017). Le diagnostic de DCL probable peut également être posé en présence de démence et d'un seul des critères précédents, à condition qu'il y ait aussi un biomarqueur indicatif de DCL comme une diminution de la recapture dopaminergique dans le striatum, une dénervation sympathique cardiaque ou une PSG qui démontre une perte d'atonie musculaire en SP (McKeith et al., 2017). Jusqu'à 80 % des patients DCL présentent un TCSP, lequel précède généralement les troubles cognitifs et les autres critères diagnostiques de DCL (Boeve et al., 1998; Ferman et al., 2011; Pao et al., 2013). Les déficits moteurs de la DCL consistent généralement en une bradykinésie qui s'accompagne d'une rigidité musculaire symétrique : le tremblement au repos est donc une trouvaille moins fréquente que dans la MP (Fritz et al., 2016; Gnanalingham, Byrne, Thornton, Sambrook, & Bannister, 1997; Walker, Possin,

Boeve, & Aarsland, 2015). Les déficits cognitifs touchent principalement les fonctions attentionnelles, exécutives et visuospatiales alors que les fonctions mnésiques demeurent relativement préservées, surtout en début de maladie et comparativement à la maladie d'Alzheimer (Aarsland, 2016; Walker et al., 2015). Les séries autopsiques de patients DCL avec un TCSP identifient des changements dégénératifs de type Lewy dans les noyaux du tronc cérébral impliqués dans le contrôle de l'atonie musculaire en SP ainsi que dans les structures limbiques et néocorticales (Dugger et al., 2012; Ferman et al., 2011; Murray et al., 2013).

1.3 Les marqueurs de neurodégénérescence dans le TCSPi

Les patients TCSPi présentent de nombreux signes et symptômes rapportés dans les synucléinopathies, plus subtils mais qui affectent déjà significativement les fonctions motrices, cognitives, perceptuelles et autonomiques (Génier Marchand et al., 2017; Postuma et al., 2011; Postuma, Gagnon, et al., 2009b). Le TCSPi s'accompagne également de nombreuses anomalies anatomiques, fonctionnelles et physiologiques qui convergent avec ce qui est rapporté dans les synucléinopathies (T. R. Barber, Klein, Mackay, & Hu, 2017; Heller et al., 2016).

1.3.1 Fonctions motrices

Dans le TCSPi, les atteintes motrices se manifestent par un syndrome parkinsonien, une diminution de la performance aux épreuves motrices quantifiées et une augmentation de l'activité EMG en SP (Montplaisir et al., 2010; Postuma, Lang,

Gagnon, Pelletier, & Montplaisir, 2012; Postuma, Lang, Massicotte-Marquez, & Montplaisir, 2006).

Les patients TCSPi présentent des signes parkinsoniens jusqu'à 5 ans avant le diagnostic de synucléinopathie (T. R. Barber, Lawton, et al., 2017; Postuma, Lang, et al., 2012). Le phénotype moteur du TCSPi serait intermédiaire par rapport aux patients MP et aux sujets sains (T. R. Barber, Lawton, et al., 2017) et se manifesterait initialement par de l'akinésie au niveau du visage et de la voix jusqu'à 10 ans avant le diagnostic de parkinsonisme, suivi de bradykinésie des membres, de rigidité et de trouble d'équilibre (Postuma, Lang, et al., 2012). Les patients MP avec TCSP présenteraient également plus fréquemment une forme motrice akinéto-rigide (Iranzo, Santamaria, & Tolosa, 2016). La performance des patients TCSPi aux épreuves motrices quantifiées est diminuée par rapport aux sujets contrôles sains, notamment à des tests mesurant la vitesse motrice, la dextérité manuelle, l'équilibre et la vitesse de transfert (Postuma, Gagnon, et al., 2009b; Postuma, Lang, et al., 2012). Plusieurs épreuves motrices ont été administrées dans le cadre d'études dans le TCSPi.

L'épreuve de *finger tapping* alterné permet d'évaluer la vitesse motrice digitale sans requérir significativement aux capacités de coordination et de précision : le sujet doit presser de façon alternée avec son index sur deux disques reliés à un réceptacle et distancés de 20 centimètres (Nutt, Lea, Van Houten, Schuff, & Sexton, 2000; Nutt, Woodward, Hammerstad, Carter, & Anderson, 1984). L'épreuve du *Purdue Pegboard* mesure la dextérité manuelle, la vitesse motrice et la coordination oculomotrice : le sujet doit insérer avec chaque main un maximum de tiges métalliques sur une planche trouée en un temps limite de 30 secondes (Desrosiers, Hébert, Bravo, & Dutil, 1995). L'épreuve du *Timed Up & Go* mesure l'équilibre et la vitesse de transfert : il est demandé au sujet de se lever d'une chaise, de marcher 3 mètres vers l'avant et de revenir à la chaise le plus rapidement possible (Podsiadlo & Richardson, 1991). À chacune de ces trois épreuves, la performance est plus faible

chez les patients TCSPi par rapport aux contrôles, et ce, de 3 à 4 années avant le développement d'une synucléinopathie (T. R. Barber, Lawton, et al., 2017; Postuma, Lang, et al., 2012). Plus particulièrement pour l'épreuve de *finger tapping* alterné, la performance est déjà inférieure aux sujets contrôles sains 8 ans avant le diagnostic de parkinsonisme (Ehrminger et al., 2016; Postuma, Lang, et al., 2012).

Au-delà des anomalies motrices aux épreuves quantifiées, les patients TCSPi présentent également des anomalies motrices pendant le SP, qui sont centrales au diagnostic de TCSP. L'activité EMG tonique et phasique en SP est associée à la progression de la pathologie chez les patients TCSPi (Iranzo et al., 2009) et son augmentation prédispose au développement d'une maladie neurodégénérative (Postuma, Gagnon, Rompré, & Montplaisir, 2010). Près de 70 % des patients qui présentent une perte d'atonie musculaire pendant le SP, mais qui ne remplissent pas les critères diagnostiques du TCSPi, montrent au moins un biomarqueur de synucléinopathie comme des troubles cognitifs, une hyperéchogénicité de la substance noire ou des troubles perceptuels (hyposmie ou altération de la discrimination des couleurs) (Stefani et al., 2015). À notre connaissance, aucune étude ne s'est encore intéressée aux bases neuroanatomiques des déficits moteurs dans le TCSPi.

1.3.2 Fonctions cognitives

Les patients TCSPi présentent des troubles cognitifs par rapport aux sujets sains qui concernent principalement l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire épisodique verbale et l'apprentissage non verbal (Gagnon, Bertrand, & Génier Marchand, 2012). La présence de déficits visuospatiaux a également été rapportée (Fantini et al., 2011; Ferini-Strambi et al., 2004; Iranzo, Isetta, et al., 2010; A.

Marques et al., 2010) mais pas toujours confirmée par les études (Gagnon et al., 2009; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2008). Les atteintes visuospatiales chez les patients TCSPi seraient plutôt associées à l'étendue des déficits cognitifs (Gagnon et al., 2012). Les épreuves cognitives qui possèdent la meilleure spécificité dans la détection d'une conversion vers une démence par rapport à une conversion vers un parkinsonisme chez les patients TCSPi sont les conditions d'inhibition et de flexibilité du Stroop, la condition de flexibilité du traçage de pistes A et B et la copie de la figure complexe de Rey (Génier Marchand et al., 2017).

Le TCL est un stade intermédiaire entre le fonctionnement cognitif normal et la démence, qui se caractérise par un déclin cognitif plus important que ce qui est attendu pour l'âge et le niveau d'éducation, mais qui n'interfère pas avec le fonctionnement de la vie quotidienne (Petersen, 2016). Les critères diagnostiques de TCL varient selon les études mais s'articulent le plus souvent autour des considérations suivantes : 1) la présence d'une plainte cognitive rapportée par le patient, un proche ou un professionnel de la santé, 2) la présence objectivée de déficits dans au moins un domaine cognitif, soit une performance plus faible que ce qui est attendu pour l'âge et le niveau d'éducation du sujet, 3) un fonctionnement dans la vie quotidienne préservé, et 4) une absence de démence (Litvan et al., 2012). Le TCL est séparé en sous-types sur la base de la nature et de l'étendue des atteintes. La nature des atteintes cognitives du TCL est dite amnésique lorsque les fonctions mnésiques sont atteintes chez le sujet ou non amnésique lorsque les atteintes se situent dans d'autres fonctions cognitives. L'étendue des atteintes permet la description du TCL comme étant à domaine simple lorsqu'un seul domaine cognitif est atteint et à domaines multiples lorsqu'au moins deux domaines cognitifs sont atteints.

La conceptualisation initiale du TCL insistait sur la présence d'atteintes mnésiques afin d'étudier la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer (Petersen, 2016).

Toutefois, le concept inclut désormais d'autres domaines cognitifs afin d'identifier les TCL qui sont associés à d'autres démences neurodégénératives comme la DCL (Sachdev et al., 2014). Chez des patients DCL dont le diagnostic a été confirmé au cours d'un examen neuropathologique, il a été démontré que le profil de TCL diffère de celui retrouvé chez des patients avec une maladie d'Alzheimer également confirmée à l'autopsie (Jicha et al., 2010; Molano et al., 2010). En effet, les patients TCL qui ont développé une DCL présentaient des atteintes plus prononcées à la fluidité verbale phonologique mais étaient moins atteints aux épreuves de mémoire épisodique immédiate (Jicha et al., 2010). Les domaines cognitifs les plus touchés dans le TCL à risque de DCL sont les fonctions attentionnelles, exécutives et visuospatiales (Molano et al., 2010), mais de 30 à 50 % des cas de DCL confirmés suite à un examen neuropathologique présentaient aussi des déficits mnésiques de leur vivant (Jicha et al., 2010; Molano et al., 2010). Au-delà des déficits cognitifs, les patients TCL à risque de DCL présentaient également des signes de parkinsonisme, des symptômes psychiatriques et des fluctuations cognitives et attentionnelles (Jicha et al., 2010). De plus, tous les patients TCL à risque de DCL présentaient un TCSP, la plupart du temps apparu des années avant la survenue des déficits cognitifs (Molano et al., 2010), ce qui converge avec les patients TCSPi étant fortement à risque de développer une DCL (Génier Marchand et al., 2017).

Dans le TCSPi, de 33 à 50 % des patients présentent un TCL concomitant (Boot et al., 2012; Gagnon et al., 2009; J. R. Zhang et al., 2016). Le sous-type de TCL le plus fréquemment diagnostiqué dans le TCSPi est celui non amnésique avec atteinte préférentielle des fonctions attentionnelles et exécutives (Gagnon et al., 2009). Environ 80 % des patients TCSPi qui reçoivent un diagnostic clinique de DCL après 3 ou 4 années présentaient au niveau des base des atteintes attentionnelles et exécutives, comparativement à 43 % des patients qui présentaient des atteintes mnésiques et 21 % qui présentaient des atteintes visuospatiales (Génier Marchand et al., 2017). Un constat similaire existe chez les patients TCSPi qui développent une

MP : 63 % d'entre eux présentaient des déficits attentionnels et exécutifs au niveau de base comparativement à 38 % et 13 % des patients qui présentaient des atteintes mnésiques et visuospatiales respectivement (Génier Marchand et al., 2017). La présence de TCL est un facteur de risque majeur dans le TCSPi du développement d'une DCL par rapport à une MP (Génier Marchand et al., 2017; Jung et al., 2017). Les atteintes cognitives retrouvées dans le TCSPi convergent considérablement avec les atteintes généralement rapportées dans la MP et la DCL, affectant plus volontiers les fonctions attentionnelles, exécutives et visuospatiales (Aarsland, 2016). Des déficits de la mémoire épisodique verbale sont également rapportés bien qu'elles soient de moindre amplitude par rapport à la maladie d'Alzheimer (Aarsland, 2016; Aarsland et al., 2017). La présence d'un TCL dans le TCSPi est également associée à des anomalies cérébrales fonctionnelles telles qu'un ralentissement global de l'activité EEG d'éveil et un patron d'hypoperfusion corticale postérieure accompagné d'une hyperperfusion de l'hippocampe, du putamen et de la région paracentrale (Rodrigues Brazète et al., 2013; Vendette et al., 2012). Cependant, aucune étude n'a encore investigué les bases neuroanatomiques de la matière grise associées aux déficits cognitifs ou à la présence d'un TCL dans le TCSPi.

1.3.3 Fonctions perceptuelles

Les fonctions perceptuelles qui ont été étudiées dans le TCSPi incluent principalement l'olfaction et la discrimination des couleurs (Postuma et al., 2011; Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009a; Postuma, Gagnon, et al., 2009b). Les capacités d'identification olfactive ont été le plus fréquemment étudiées grâce au *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) où le sujet doit gratter un ensemble de bandes desquelles se dégagent une odeur microencapsulée et ensuite identifier l'odeur sentie parmi quatre propositions (Doty, Shaman, Kimmelman, &

Dann, 1984). Les patients TCSPi présentent des performances olfactives plus faibles par rapport aux sujets contrôles sains (T. R. Barber, Lawton, et al., 2017; Fantini, Postuma, Montplaisir, & Ferini-Strambi, 2006; Mahlknecht et al., 2015; Postuma et al., 2011), ce qui converge avec une méta-analyse montrant que les fonctions olfactives sont également atteintes dans la MP (Rahayel, Frasnelli, & Joubert, 2012), concernant entre 50 et 97 % des patients (Haehner et al., 2009; D. H. Lee et al., 2015). Dans la DCL, les fonctions olfactives sont également atteintes, de façon plus prononcée que dans la maladie d'Alzheimer (Westervelt, Bruce, & Faust, 2016; Williams et al., 2009; Yoon, Kim, Moon, Yong, & Hong, 2015). L'altération des fonctions olfactives d'identification est associée à un risque plus élevé chez les patients TCSPi de développer une synucléinopathie (Postuma et al., 2011). De plus, une performance olfactive anormale chez les patients a été liée à une hypoperfusion occipitale, parahippocampique antérieure, temporale supérieure et cérébelleuse postérieure (Vendette et al., 2011).

La capacité de discrimination des couleurs est mesurée à partir du *Farnsworth-Munsell 100* (FM-100) *Hue Test* au cours duquel le sujet doit placer par ordre de teinte une série de 85 disques qui recouvrent l'intégrité du spectre des couleurs (Farnsworth, 1943). Les patients TCSPi présentent des anomalies de la discrimination des couleurs par rapport aux sujets contrôles sains (Postuma et al., 2006) et ces anomalies les prédisposent au développement d'une synucléinopathie (Postuma et al., 2011). Les patients MP présentent également une atteinte de la discrimination des couleurs associée aux troubles cognitifs et à des anomalies de la matière blanche dans les régions cérébrales postérieures (Bertrand et al., 2012). À notre connaissance, aucune étude ne s'est encore intéressée à la présence d'atteinte de la discrimination des couleurs dans la DCL. Dans le TCSPi, les anomalies de la discrimination des couleurs sont associées à une hypoperfusion du gyrus frontal moyen, du gyrus précentral, du gyrus temporal moyen et de la région temporo-occipitale ainsi qu'à une hyperperfusion occipitale, cingulaire et cérébelleuse (Vendette et al., 2011). Aucune

étude n'a encore investigué les anomalies morphologiques de la matière grise en lien avec les déficits perceptuels dans le TCSPi.

1.3.4 Fonctions autonomiques

Les patients TCSPi présentent également des signes et symptômes de dysautonomie qui incluent une chute de la pression artérielle systolique, de la constipation, des troubles urinaires et une dysfonction érectile (Ferini-Strambi et al., 2014; Postuma et al., 2013). La dysautonomie apparaîtrait de 11 à 20 ans avant le diagnostic clinique de synucléinopathie et la chute systolique serait le symptôme le plus précoce avec une période prodromale s'étalant sur 20 ans (Postuma et al., 2013). La pathophysiologie de la dysautonomie demeure encore en investigation, mais elle serait notamment associée à la présence de pathologie de type Lewy dans les ganglions sympathiques, les plexus entérique et pelvien et les nerfs sympathiques cardiaques (Titova et al., 2017). Les bases neuroanatomiques de la dysautonomie dans le TCSPi demeurent encore peu étudiées.

1.3.5 Anomalies en neuroimagerie fonctionnelle

Les études de neuroimagerie fonctionnelle ont permis d'identifier plusieurs anomalies cérébrales dans le TCSPi (T. R. Barber, Klein, et al., 2017; Heller et al., 2016). Ces études ont utilisé la tomographie par émission de positons (Albin et al., 2000; Arnaldi et al., 2015; Eiseensehr et al., 2000; Eiseensehr et al., 2003; Iranzo, Lomena, et al., 2010; Iranzo et al., 2011; Y. K. Kim et al., 2010; Rupprecht et al., 2013), la tomographie par émission monophotonique (Dang-Vu et al., 2012; Hanyu et al., 2011; Holtbernd

et al., 2014; Mazza et al., 2006; Shirakawa et al., 2002; Vendette et al., 2011; Vendette et al., 2012; P. Wu et al., 2014) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle (Rolinski, Griffanti, et al., 2016).

Les évidences convergent pour dire qu'il y a une baisse de la recapture de dopamine dans le striatum chez les patients TCSPi par rapport aux contrôles sains (Albin et al., 2000; Arnaldi et al., 2015; Eisensehr et al., 2000; Eisensehr et al., 2003; Iranzo, Lomena, et al., 2010; Y. K. Kim et al., 2010), qui est également rapportée dans la MP et la DCL (Brooks & Tambasco, 2016; McKeith et al., 2007). Une recapture dopaminergique normale dans le striatum fait partie des critères d'exclusion du diagnostic clinique de la MP et une recapture dopaminergique anormale fait partie des biomarqueurs indicatifs de la présence d'une DCL (McKeith et al., 2017; Postuma, Berg, et al., 2015). Une étude a rapporté une association entre la baisse de la recapture dopaminergique dans le striatum et une symptomatologie motrice plus sévère chez les patients TCSPi (Rupprecht et al., 2013), qui va dans le sens des anomalies motrices prédisant la baisse de la fonction dopaminergique striatale de façon plus sensible que d'autres marqueurs comme l'hyposmie (Stiasny-Kolster et al., 2005). Une association avec la symptomatologie motrice n'est toutefois pas retrouvée dans toutes les études (Iranzo et al., 2010; Iranzo et al., 2011). La baisse de la recapture dopaminergique dans le TCSPi a également été associée à un risque plus élevé de développer une synucléinopathie (Iranzo, Santamaria, et al., 2017; Iranzo et al., 2011). En effet, au cours d'un suivi longitudinal sur 3 ans, les patients TCSPi montraient une perte graduelle de la fonction dopaminergique et les 3 patients qui présentaient les valeurs de recapture les plus faibles au niveau de base étaient ceux ayant développé la MP au cours du suivi (Iranzo et al., 2011). Un déclin progressif de la fonction dopaminergique a également été observé en comparant des contrôles sains, des patients TCSPi sous-clinique (présence d'une perte d'atonie musculaire en SP mais sans la présence de manifestations motrices), des patients TCSPi clinique et des patients MP (Eisensehr et al., 2003; Arnaldi et al., 2015). La baisse de la fonction

dopaminergique dans le TCSPi n'est toutefois pas associée à l'âge ou à l'échogénicité de la substance noire (Iranzo et al., 2010), ce qui correspond à ce qui est rapporté dans la MP en début de maladie (Doepp et al., 2008; Spiegel et al., 2005; Spiegel et al., 2006).

Dans le TCSPi, la recapture de dopamine serait généralement plus réduite dans le putamen que dans le noyau caudé (Iranzo et al., 2011), ce qui va dans le sens des atteintes de la fonction dopaminergique qui commenceraient typiquement dans le putamen dorsal chez les patients MP (Djang et al., 2012). Les études pathologiques ont montré que la pathologie striatale de la MP n'est pas uniforme et que les projections de la substance noire vers le putamen dorsal sont en effet plus atteintes que celles vers la tête du noyau caudé (Fearnley & Lees, 1991). Il semble que les atteintes de la recapture, selon qu'elles se trouvent dans le putamen ou le noyau caudé, ne soient pas associées aux mêmes mécanismes pathophysiologiques dans le TCSPi. Alors que la recapture de dopamine dans le putamen se détériorerait progressivement au fur et à mesure de l'évolution vers une synucléinopathie, la recapture de dopamine dans le noyau caudé serait surtout associée à la présence d'un TCSP, tel que révélé par le fait que les patients TCSPi et les patients MP avec TCSP présentaient tous les deux une atteinte du noyau caudé plus marquée que les patients MP sans TCSP (Arnaldi et al., 2015). Une comparaison des déafférentations nigrostriatales entre les patients MP et DCL révèle d'ailleurs que la DCL affecterait plus volontiers le noyau caudé et que ses atteintes seraient plus symétriques que dans la MP (Walker et al., 2004). L'étude de patrons de déafférentation dopaminergique qui pourraient potentiellement prédire les risques de convertir vers une MP ou une DCL chez les patients TCSPi demeure à faire. L'étude morphologique de la surface des structures sous-corticales pourrait possiblement aider en ce sens, la baisse de recapture dopaminergique dans le striatum étant associée à une surface anormalement contractée dans le putamen des patients MP (Caligiuri et al., 2016). Plus spécifiquement, dans la MP, les atteintes de la surface suivaient un gradient allant de

la face médiane vers la face latérale et qui correspondaient aux atteintes de la fonction dopaminergique dont le gradient allait d'atteintes asymétriques à des atteintes bilatérales. Bien que les études sur la fonction dopaminergique varient grandement entre elles, que ce soit en termes de caractéristiques cliniques, de méthodes et de formules de normalisation ou des ligands utilisés (Bauckneht et al., 2018), le nombre d'études dans le TCSPi et leurs résultats, malgré tout grandement homogènes, supportent le rôle de la fonction dopaminergique dans le dépistage des patients TCSPi les plus à risque de conversion vers une synucléinopathie (Heller et al., 2016). À notre connaissance, aucune des études rapportées ici n'a cependant investigué l'association entre la déafférentation nigrostriatale et les déficits cognitifs rapportés dans le TCSPi. Puisque le striatum joue un rôle essentiel dans le fonctionnement cognitif, y compris dans le contexte d'une MP (Hanganu, Provost, & Monchi, 2015; Monchi, Petrides, Strafella, Worsley, & Doyon, 2006; Provost, Hanganu, & Monchi, 2015), de futures études devront donc se pencher sur la façon dont la baisse de la fonction dopaminergique interagit avec la cognition dans les stades prodromaux de MP et de DCL.

L'imagerie de la perfusion et du métabolisme révèle également plusieurs anomalies dans le TCSPi (Heller et al., 2016). Les patients TCSPi ont un patron anormal de perfusion cérébrale qui est principalement caractérisé par une hypoperfusion frontopariétale et par une hyperperfusion hippocampique (Dang-Vu et al., 2012; Hanyu et al., 2011; Mazza et al., 2006; Shirakawa et al., 2002; Vendette et al., 2011; Vendette et al., 2012). D'autres anomalies ont également été rapportées dans les études, incluant une hypoperfusion dans le cervelet, les régions limbiques et les régions corticales postérieures, et une hyperperfusion dans le pont et le putamen (Hanyu et al., 2011; Mazza et al., 2006; Sakurai et al., 2014; Vendette et al., 2011). Lorsque les patients TCSPi sont investigués en prenant en considération la présence d'un TCL, les patients TCSPi avec TCL présentaient une hypoperfusion plus importante des régions occipito-temporo-pariétales (Vendette et al., 2012), laquelle a

également été rapportée dans la DCL (McKeith et al., 2017). L'origine de ce patron en présence d'un TCL demeure sous investigation, mais plusieurs évidences suggèrent que la modulation de l'activité corticale soit altérée en présence d'atteintes sous-corticales (Bohnen, Grothe, Ray, Müller, & Teipel, 2018). Par exemple, les neurones cholinergiques du prosencéphale basal projettent de façon particulièrement dense sur les régions limbiques et sur les aires associatives hétéromodales (Hasselmo & Sarter, 2011; Mesulam, 2004; Mesulam, Mufson, Levey, & Wainer, 1983), dont fait partie la région occipito-temporo-pariétale rapportée dans le TCSP avec TCL et la DCL. La modulation de l'activité corticale par le système cholinergique du prosencéphale basal a été associée à la performance attentionnelle et à l'encodage en mémoire (Hasselmo & Sarter, 2011) mais également aux déficits cognitifs rapportés dans le TCL, la MP, la DCL et la maladie d'Alzheimer (Bohnen et al., 2018; Grothe et al., 2010; Grothe, Heinsen, & Teipel, 2013). Une atrophie anormale pour l'âge a été rapportée à plusieurs reprises chez les patients DCL dans la substantia innominata (qui contient le noyau basal de Meynert) et le prosencéphale basal en général (Colloby, Elder, Rabee, O'Brien, & Taylor, 2017; Grothe et al., 2014; Whitwell et al., 2007). Les études lésionnelles du prosencéphale basal montrent que le bris de la neurotransmission cholinergique corticale produit un hypométabolisme dans les sites de projection corticale dénervés, lequel s'associe à des troubles cognitifs (Browne, Lin, Mattsson, Georgievska, & Isacson, 2001; Gelfo et al., 2013). Chez les patients TCL, l'atrophie du prosencéphale basal quantifiée *in vivo* a d'ailleurs été associée à une réduction de l'activité métabolique corticale (Grothe, Heinsen, Amaro, Grinberg, & Teipel, 2016). Il ne s'agit pas de proposer que les patrons d'hypoperfusion retrouvés dans le TCSPi soient purement d'origine cholinergique ou prosencéphalique mais que les anomalies corticales de la perfusion et du métabolisme peuvent avoir comme origine des anomalies survenant dans les structures sous-corticales, comme par exemple certains noyaux du tronc cérébral connus pour présenter des dépôts d'alpha-synucléine dès les premiers stades du processus neuropathologique (Braak et al., 2004). En effet, quelques études de neuroimagerie

dans le TCSPi ont rapporté des anomalies dans plusieurs noyaux du tronc cérébral, dont les noyaux du raphé et un complexe comprenant le locus coeruleus et le noyau subcoeruleus (Barber et al., 2018; Ehrminger et al., 2016). Au-delà des corrélats cognitifs, les anomalies de perfusion étaient également associées dans le TCSP à de l'hyposmie, à des déficits de la discrimination des couleurs et à la symptomatologie motrice, mais pas à l'âge (Vendette et al., 2011; Vendette et al., 2012). De plus, la présence d'une hyperperfusion hippocampique chez les patients TCSPi prédisait le développement d'une synucléinopathie (Dang-Vu et al., 2012). Les anomalies de la perfusion retrouvées dans le TCSPi chevauchent considérablement un ensemble de régions dont l'activité métabolique a été identifiée comme anormale dans la MP. Cet ensemble, appelé réseau de covariance métabolique spatiale de la MP (*Parkinson's disease-related spatial covariance pattern* ou *PDRP*) (Eidelberg, 2009; Ma, Tang, Spetsieris, Dhawan, & Eidelberg, 2007), est caractérisé par un hypermétabolisme sous-cortical (globus pallidus, thalamus, pont et cervelet) et un hypométabolisme cortical des régions prémotrices et pariétales (Eidelberg, 2009). Il corrèle avec la progression et la sévérité de la MP et n'est pas exprimé dans les cas de parkinsonisme atypique (Huang et al., 2007; Tang et al., 2010). Il est présent dès les stades prodromaux de la MP, tel que révélé par une expression plus élevée de ce réseau chez les patients TCSPi par rapport aux contrôles sains (Holtbernd et al., 2014; P. Wu et al., 2014), et prédispose les patients au développement d'une maladie neurodégénérative (Holtbernd et al., 2014). Ainsi, ce réseau met de l'avant l'idée que dès le stade prodromal des synucléinopathies, l'activité métabolique des régions sous-corticales est augmentée alors que celle des régions corticales est diminuée, ce qui suggère qu'une reconfiguration particulière de l'activité fonctionnelle soit en cours dans le cerveau en présence d'une synucléinopathie.

En ce qui concerne les fluctuations de l'activité cérébrale au repos telles que mesurées par l'IRM fonctionnelle, deux études se sont penchées sur la question chez les patients TCSPi (Ellmore et al., 2013; Rolinski, Griffanti, et al., 2016). Dans la

première étude, les auteurs ont investigué le réseau des ganglions de la base chez 26 patients TCSPi, 48 patients MP en début de maladie et 23 contrôles sains (Rolinski et al., 2016). Le réseau des ganglions de la base est un réseau fonctionnel dérivé d'une analyse de composantes indépendantes effectuée chez 80 contrôles sains qui différencie les patients MP des contrôles avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 89,5 % (Szewczyk-Krolikowski et al., 2014). La réduction de la connectivité fonctionnelle identifiée dans le réseau des ganglions de la base dans la MP résiste aux variations méthodologiques, n'est pas retrouvée dans la maladie d'Alzheimer et corrèle avec la réponse des patients à la dopathérapie (Griffanti et al., 2016; Rolinski et al., 2015). Les auteurs ont montré que la connectivité fonctionnelle dans ce réseau était réduite chez les patients TCSPi au même niveau que les patients MP, et ce, malgré que les patients TCSPi présentaient une recapture dopaminergique striatale moins altérée que les patients MP. Cela suggère que l'étude de la connectivité fonctionnelle révélerait des anomalies dans le TCSPi encore plus précoces que ne le permettait l'étude de la fonction dopaminergique striatale, et aussi que les changements de connectivité dans les ganglions de la base puissent précéder la déplétion de dopamine. Dans cette étude, les patients TCSPi présentaient toutefois une performance significativement plus faible au *Mini-Mental State Examination*, au *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), à la fluidité verbale sémantique et à la fluidité verbale phonologique comparativement aux contrôles sains, ce qui soulève un questionnement par rapport à ce qui provient des troubles cognitifs par rapport à ce qui provient du TCSP en soi. Toutefois, à notre connaissance, aucune étude de connectivité fonctionnelle au repos n'a encore été effectuée dans le TCSPi en tenant compte de la présence de troubles cognitifs comme le TCL. Par contraste, la seconde étude a investigué la connectivité fonctionnelle de la substance noire chez 10 patients TCSPi, 11 patients MP et 10 contrôles sains (Ellmore et al., 2013). Les patients TCSPi présentaient un phénotype intermédiaire entre les contrôles et les patients MP, plus spécifiquement en ce qui concernait la connectivité de la substance noire avec le putamen et le gyrus occipital supérieur. Dans cette étude, la présence de troubles

cognitifs a été mesurée sur la base du MoCA exclusivement, lequel ne révélait aucune différence entre les trois groupes. De futures études sont nécessaires afin de mieux comprendre ces résultats ainsi que la signification de ces anomalies fonctionnelles, notamment en étudiant les corrélations cliniques.

Les patients TCSPi présentent ainsi plusieurs anomalies fonctionnelles qui incluent une baisse de la recapture dopaminergique dans le striatum, une hypoperfusion des régions corticales conjointe à une hyperperfusion des régions sous-corticales, et une réduction de la connectivité fonctionnelle dans le réseau des ganglions de la base. À notre connaissance, les seules études qui ont cherché à comprendre l'impact des troubles cognitifs sur les anomalies fonctionnelles du TCSPi ont séparé les patients selon qu'ils présentaient un TCL ou non. Ces études ont permis de comprendre que la présence d'un TCL dans le TCSPi est davantage associée à une hypoperfusion des régions occipito-temporo-pariétales (Vendette et al., 2012). Il est plausible de penser qu'une démarche méthodologique similaire lors d'études portant sur la fonction dopaminergique striatale ou la connectivité fonctionnelle au repos puisse révéler des patrons d'anomalies dépendants du statut cognitif, ce qui permettrait éventuellement de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques des atteintes cognitives dans le TCSPi.

1.4 IRM de la matière grise

L'IRM utilise les principes de la résonance magnétique nucléaire pour obtenir des images représentant l'anatomie du cerveau. Succinctement, l'acquisition des signaux nécessaires pour générer une image anatomique débute par l'application d'un champ magnétique statique sur le sujet étendu dans le scan. Des impulsions de radiofréquences sont ensuite projetées sur le cerveau pour mettre en état d'excitation

les protons composant les tissus : l'arrêt de ces impulsions produira le relâchement d'un signal de résonance magnétique qui sera capté par la bobine et qui servira à créer une image anatomique. Le temps pris par les protons pour revenir à leur état d'équilibre, appelé temps de relaxation T1, diffère selon que les protons se situent dans la matière grise ou dans la matière blanche. Cette différence est à l'origine du contraste observable entre ces deux classes de tissus sur une image anatomique T1, cruciale lors d'analyses de neuroimagerie anatomique de la matière grise. De nombreuses analyses anatomiques peuvent ensuite être conduites sur une même image anatomique afin de visualiser les propriétés morphologiques du cortex cérébral et des structures sous-corticales comme les ganglions de la base.

Le cortex cérébral est une couche de matière grise d'environ 1 à 4,5 mm d'épaisseur, fortement plissée, qui recouvre la surface externe du cerveau et que l'IRM permet d'investiguer grâce à des métriques telles que le volume, l'épaisseur et l'aire de surface (Fischl & Dale, 2000). Les ganglions de la base sont un ensemble de structures sous-corticales qui inclut notamment le striatum (putamen et noyau caudé), le globus pallidus (constitué d'un segment externe et d'un segment interne), le noyau sous-thalamique et la substance noire. Ces structures sont reliées entre elles par un système complexe de connexions formant des boucles réentrantes qui intègrent et modulent via le thalamus l'information corticale (Lanciego, Luquin, & Obeso, 2012). Les ganglions de la base sont généralement associés au contrôle moteur et sont affectées par le processus pathophysiologique de la synucléinopathie (Blandini, Nappi, Tassorelli, & Martignoni, 2000; Lanciego et al., 2012). L'IRM anatomique a été fréquemment utilisée dans les études afin de documenter la présence d'anomalies morphologiques dans ces structures, notamment quant à leur volume et leur forme.

1.4.1 La morphométrie voxel par voxel

La morphométrie voxel par voxel (*voxel-based morphometry* ou *VBM*) est une approche qui permet notamment de comparer à chacun des voxels le volume local de matière grise entre deux groupes de participants (Ashburner & Friston, 2000, 2001). Avant de procéder à la comparaison statistique des deux groupes à chacun des voxels, les images anatomiques des participants doivent passer à travers une série d'étapes de prétraitement qui incluent généralement la reclassification des classes de tissus de l'image, le recalage spatial du tissu à étudier, la modulation jacobienne pour compenser les effets de contraction et d'étirement lors du recalage, et le lissage spatial (Ashburner & Friston, 2000; Good et al., 2001). L'importance du lissage spatial avant de conduire les analyses statistiques vient du fait que les tests paramétriques assument que les résiduels suivent une distribution gaussienne, ce que le lissage contribue à faire en distribuant les données plus normalement (Ashburner & Friston, 2000; Nichols & Hayasaka, 2003). De plus, puisque l'étape de recalage spatial présente toujours des imperfections, le lissage spatial permet de corriger certaines des différences inter-individuelles qui demeurent malgré la normalisation (Ashburner & Friston, 2000). Selon le théorème du filtre adapté, un lissage dont l'étendue correspond grossièrement à l'effet attendu dans nos données permet aussi d'augmenter la sensibilité des analyses en maximisant le ratio du signal sur le bruit (Zhao, Boucher, Rosa-Neto, & Evans, 2013). Une fois que les images des segments de tissus sont normalisées et lissées, des modèles statistiques sont produits et analysés grâce à des tests statistiques paramétriques et non paramétriques, qui sont conduits simultanément à chacun des voxels (Pernet, 2014).

Beaucoup d'études ont utilisé la VBM pour investiguer le volume de matière grise dans les synucléinopathies (Mak, Su, Williams, & O'Brien, 2014; Sterling, Lewis, Du, & Huang, 2016). Dans la MP, les résultats sont très inconsistants entre les études

mais tendent à rapporter des baisses de volume, somme toute relativement subtiles (Sterling, Lewis, et al., 2016). Trois méta-analyses ont été effectuées sur les études ayant employé la VBM dans la MP (Pan, Song, & Shang, 2012; Shao, Yang, & Shang, 2015; F. Yu, Barron, Tantiwongkosi, & Fox, 2015), mais leurs résultats sont également inconsistants, l'une d'elle rapportant une baisse de volume dans les lobes frontaux, pariétaux, temporaux et occipitaux (Shao et al., 2015) et les autres impliquant spécifiquement les régions frontales et temporales (Pan et al., 2012; F. Yu et al., 2015). Dans la DCL, les anomalies du volume de matière grise seraient moins importantes que dans la maladie d'Alzheimer et toucheraient de façon moins marquée le lobe temporal interne (Mak, Su, et al., 2014). Toutefois, le volume du mésencéphale serait davantage réduit dans la DCL (Whitwell et al., 2007), plus particulièrement la substantia innominata (Colloby, Elder, Rabee, O'Brien, & Taylor, 2016), où se trouve le noyau basal de Meynert associé au système cholinergique (Liu, Chang, Pearce, & Gentleman, 2015).

Bien que la très grande majorité des études s'étant penchées sur les anomalies structurelles dans les synucléinopathies aient utilisé la VBM, il s'agit d'une technique qui présente quelques désavantages. Premièrement, bien que l'IRM permette de mesurer l'information cérébrale au niveau local à travers tout le cerveau, les analyses de VBM sont conduites uniquement au niveau du voxel. Le voxel est une représentation cubique arbitraire, généralement d'un mm³ dans les études de neuroimagerie structurelle, qui contient une quantité considérable de matériel biologique et dont il est difficile de déterminer les composants. Ainsi, lorsqu'une étude montre que le volume de matière grise est réduit dans une région, le matériel biologique qui est le plus à même d'être responsable de cette diminution demeure strictement inconnu. Contrairement à d'autres techniques comme l'analyse de surface corticale ou l'imagerie du tenseur de diffusion dans lesquelles une validation histopathologique existe (Rosas et al., 2002; Wei et al., 2013), les bases de ce que représente le volume de matière grise tel que mesuré par la VBM demeurent très peu

connues. Autrement, la représentation basée sur le voxel est problématique car ses dimensions sont souvent beaucoup plus élevées que les dimensions du phénomène que le chercheur souhaite étudier. Par exemple, il a été montré qu'un programme d'entraînement intensif de la mémoire à court terme peut modifier l'épaississement du cortex cérébral d'environ 0,05 mm chez des personnes en santé, un changement anatomique qui serait indétectable par la VBM en raison de la taille du voxel (Engvig et al., 2010). En outre, un programme d'entraînement physique composé d'exercices d'aérobic permettait également d'augmenter le volume hippocampique d'environ 0,1 mm³, une modification qui pourrait être rapidement dissoute à l'intérieur de tous les composants biologiques compris dans le voxel hippocampique (Erickson et al., 2011). La représentation basée sur le voxel est également lacunaire de par sa faible sensibilité dans les régions du cerveau où la morphologie corticale est particulièrement complexe comme la matière grise composant l'environnement intrasulcal (Davatzikos, 2004). En effet, au lieu de séparer la matière grise qui compose les deux bords d'un sillon, la résolution du voxel fusionnera toute cette information afin d'en générer une seule valeur d'intensité qui décrira le « volume » de matière grise. Ce manque de sensibilité du voxel à la complexité morphologique est d'autant plus important lorsque la question de recherche implique de comprendre la neuropathologie survenant dans une maladie neurodégénérative : les changements anatomiques causés par la pathologie peuvent être suffisamment complexes et subtils pour ne pas être détectés par une résolution basée sur le voxel.

1.4.2 Les analyses basées sur la surface corticale

L'ensemble des inconvénients qui découlent de l'environnement du voxel peuvent être surmontés en grande partie par l'utilisation d'analyses basées sur la surface corticale dans lesquelles les analyses sont conduites au niveau du vertex (Fischl &

Dale, 2000). Ainsi, au lieu de créer une représentation arbitraire comme le voxel pour comparer les groupes, l'approche basée sur la surface corticale compare plutôt différents points à la surface du cortex, appelés vertex, afin de mesurer diverses métriques comme l'épaisseur corticale, soit la distance entre la face interne et la face externe de la surface corticale (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl, Sereno, & Dale, 1999). Tout comme pour la VBM, avant de procéder aux analyses statistiques, les images anatomiques de tous les sujets doivent subir un prétraitement qui inclut une correction pour la non-uniformité du signal, un recalage à l'espace stéréotaxique de référence, le masquage du cerveau et la classification du tissu correspondant à la matière grise corticale, le positionnement de surfaces polyédriques sur la face interne (frontière entre la matière grise et la matière blanche) et externe (frontière pie-mérienne) du cortex cérébral, le calcul de l'épaisseur corticale à chaque vertex en tant que distance entre les deux surfaces, le lissage spatial basé sur la surface, et l'alignement des cartes d'épaisseur sur la base des surfaces (Joshi, 2018). L'approche basée sur la surface corticale permet non seulement de mesurer l'épaisseur du cortex cérébral mais également l'aire de surface et le volume cortical à chacun des vertex (Winkler et al., 2016). Bien que le terme de volume soit utilisé dans les deux cas, le volume dérivé d'une approche basée sur la surface corticale représente le produit de l'épaisseur et de l'aire de surface du cortex à un vertex donné (Winkler et al., 2016), alors que le volume dérivé de la VBM représente une valeur d'intensité pour un voxel donné (Hutton, Draganski, Ashburner, & Weiskopf, 2009). Plusieurs études ont utilisé une approche basée sur la surface corticale pour étudier les anomalies morphologiques du cortex cérébral dans les synucléinopathies (Sterling et al., 2016). Dans la MP, les études chez des patients au stade débutant ne rapportent généralement aucune anomalie de l'épaisseur ou seulement quelques anomalies restreintes (Ibarretxe-Bilbao et al., 2012; Jubault et al., 2011; Pagonabarraga et al., 2013; Segura et al., 2014; Zarei et al., 2013). Quelques études ont toutefois identifié un amincissement cortical plus étendu, incluant dans le cortex occipital, pariétal, temporal et frontal, plus spécifiquement dans les régions prémotrices et

orbitofrontales (Lyoo, Ryu, & Lee, 2010; Pereira et al., 2012; Tinaz, Courtney, & Stern, 2011). Dans la DCL, l'amincissement du cortex cérébral concernait plus particulièrement le cortex insulaire et les régions postérieures comme le cortex pariétal inférieur, le cortex cingulaire postérieur et le cortex fusiforme (Blanc et al., 2015; Watson, Colloby, Blamire, & O'Brien, 2015).

1.4.3 Les analyses basées sur la surface sous-corticale

L'approche basée sur la surface sous-corticale est une approche calquée sur l'analyse de la surface corticale mais qui consiste à produire une surface des structures sous-corticales afin d'en analyser la forme à chaque vertex (Patenaude, Smith, Kennedy, & Jenkinson, 2011). Plusieurs techniques existent pour mesurer la forme des structures sous-corticales comme la cartographie par les grandes déformations difféomorphiques (ou *large-deformation diffeomorphic metric mapping* ou *LDDMM*), l'atrophie radiale ou les harmoniques sphériques, qui reposent toutes sur quatre étapes principales : la segmentation manuelle ou automatique de la structure sous-corticale d'intérêt, la reconstruction de la surface de la structure en convertissant les segmentations en représentations surfaciques, l'alignement des surfaces entre les sujets, et la comparaison des points de la surface entre les sujets à partir de vecteurs de déplacement représentant la différence entre chaque sujet et une surface de référence (surface moyenne des sujets ou surface standard) (de Flores, La Joie, & Chételat, 2015). L'approche employée dans ce projet de recherche est celle implantée dans le logiciel FSL-FIRST (Patenaude et al., 2011), qui a été la plus employée dans l'étude de la MP. Elle permet l'étude de la surface du putamen, du noyau caudé, du globus pallidus, du thalamus, de l'hippocampe, de l'amygdale et du noyau accumbens, dont la reconstruction est possible grâce à 336 images anatomiques segmentées manuellement (Patenaude et al., 2011). Cette approche utilise des modèles

déformables qui s'ajustent en fonction de l'intensité locale provenant du contraste de l'image mais également d'une distribution multivariée gaussienne dérivée des surfaces d'apprentissage (Patenaude et al., 2011). L'étude de la surface sous-corticale a un intérêt tout particulier dans les maladies neurodégénératives afin de comprendre les atteintes morphologiques à l'intérieur de certaines structures sous-corticales, comme le striatum dans la MP ou l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer (de Flores, La Joie, & Chételat, 2015; Sterling, Lewis, et al., 2016). En effet, l'étude du volume des structures sous-corticales, qui révèle généralement une seule valeur globale pour la structure concernée, a mené à des résultats inconsistants dans la MP, avec certaines études rapportant un volume global réduit dans le striatum et le thalamus alors que d'autres non (Kosta, Argyropoulou, Markoula, & Konitsiotis, 2006; Lee et al., 2011; Messina et al., 2011; Péran et al., 2010; Pitcher et al., 2012). L'approche basée sur la surface sous-corticale permet d'étudier la forme des structures sous-corticales à l'échelle du vertex et donc de détecter des changements morphologiques qui surviennent dans certaines régions de la structure en deçà de la résolution du voxel (Patenaude et al., 2011). Les études portant sur la morphologie surfacique sous-corticale dans la MP rapportent une contraction anormale de la forme du striatum (Caligiuri et al., 2016; Garg, Appel-Cresswell, Popuri, McKeown, & Beg, 2015; H. M. Lee et al., 2014; Nemmi, Sabatini, Rascol, & Péran, 2015; Sterling et al., 2013; Tanner, McFarland, & Price, 2017), du globus pallidus (Menke et al., 2014) et du thalamus (McKeown et al., 2008). L'appréciation des résultats découlant des différentes techniques pour étudier la surface sous-corticale suggère que l'approche basée sur les grandes déformations difféomorphiques révèle des anomalies à la surface de toutes ces structures (Garg et al., 2015), l'approche sur les sphériques harmoniques à la surface du striatum ou du thalamus (McKeown et al., 2008; Sterling et al., 2013), et l'approche employée dans FSL-FIRST à la surface du striatum principalement (Caligiuri et al., 2016; Nemmi et al., 2015; Tanner et al., 2017). Il est toutefois difficile de considérer les différences de résultats comme provenant exclusivement des techniques étant donné que le choix des structures sous-corticales

à étudier et les caractéristiques cliniques des patients varient d'une étude à l'autre. Dans la DCL, une étude seulement s'est intéressée à la surface sous-corticale, plus spécifiquement à celle du thalamus, et a rapporté une surface anormalement contractée par rapport aux contrôles, laquelle s'associait à des déficits attentionnels chez les patients (Watson et al., 2017).

1.5 Les études d'IRM anatomique dans le TCSPi

Dans le TCSPi, trois études de neuroimagerie anatomique ont utilisé la VBM sur des images anatomiques T1 (Hanyu et al., 2012; Rolinski, Griffanti, et al., 2016; Scherfler et al., 2011). Les résultats et les caractéristiques de ces études sont résumés dans l'Annexe A. La première étude a été conduite chez 26 patients TCSPi et 14 contrôles sains (Scherfler et al., 2011). Les résultats montrent une augmentation du volume dans les deux hippocampes chez les patients. La deuxième étude incluait 20 patients TCSPi et 18 contrôles sains (Hanyu et al., 2012). Les auteurs ont documenté une réduction du volume dans les lobes cérébelleux antérieurs, le tegmentum pontique et le gyrus parahippocampique gauche chez les patients TCSPi. La troisième étude n'a rapporté aucune anomalie de volume chez 26 patients TCSPi et 23 contrôles sains (Rolinski, Griffanti, et al., 2016). Une seule étude a utilisé une technique de segmentation sous-corticale automatisée pour investiguer le volume global du putamen et du noyau caudé chez 5 patients TCSPi et 7 sujets sains (Ellmore et al., 2010). Les résultats montrent une réduction du volume du putamen chez les patients TCSPi. De plus, ils montrent qu'un ralentissement de la vitesse de la marche chez les patients était associé à une réduction du volume du noyau caudé et du putamen. Autrement, aucune des études précédentes n'a fait de corrélations avec d'autres variables motrices ou avec des variables cognitives dans le TCSPi.

Ces études présentent toutefois quelques limites. Premièrement, les images anatomiques ont fréquemment été acquises sous un champ magnétique statique de 1,5 tesla (Hanyu et al., 2012; Scherfler et al., 2011). La force du champ magnétique statique est associée positivement à la résolution spatiale lorsque les dispositions sont prises pour contrôler la présence d'artéfacts (Lehéricy et al., 2017). Deuxièmement, les échantillons de participants aux études, et particulièrement de patients TCSPi, demeurent relativement limités (26 patients et moins). Troisièmement, dans une étude précédente, les patients TCSPi étaient exclus s'ils présentaient une performance « distinctement faible » à un test neuropsychologique (Hanyu et al., 2012), ce qui a pu biaiser l'échantillon. Quatrièmement, certaines études ne mentionnent pas les covariables qui ont été utilisées dans les analyses volumétriques (Hanyu et al., 2012; Rolinski, Griffanti, et al., 2016), et les études qui en ont utilisé se sont limitées à l'inclusion de l'âge et du volume intracrânien total (Ellmore et al., 2010; Scherfler et al., 2011). Aucune étude n'a donc isolé l'effet d'autres variables connues pour influencer le volume de matière grise comme le sexe et le niveau d'éducation (Arenaza-Urquijo et al., 2013; Luders, Gaser, Narr, & Toga, 2009).

À notre connaissance, une seule étude a investigué l'épaisseur corticale dans le TCSPi, exclusivement en relation avec les niveaux d'alpha-synucléine dans le liquide céphalo-rachidien chez 19 patients (Compta et al., 2015). L'amincissement du cortex frontal (gyrus frontal inférieur et surface frontale médiane) était associé à une baisse du niveau d'alpha-synucléine totale dans le liquide céphalo-rachidien en contrôlant pour l'âge et le niveau de protéine tau. Cependant, en ne contrôlant pas pour le niveau de protéine tau, l'amincissement cortical concernait plutôt les pôles temporaux, le cortex lingual et fusiforme, le cortex sensorimoteur et le cortex occipital. Aucune association n'a été retrouvée entre l'épaisseur et le niveau d'alpha-synucléine sous sa forme oligomérisée.

Ainsi, les études ayant investigué les anomalies morphologiques dans le TCSPi montrent un volume anormal dans l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, le cervelet et le pont. Cependant, les résultats sont très inconsistants et les études présentent plusieurs limites méthodologiques. Dans cette thèse, nous étudierons les anomalies morphologiques de la matière grise dans un groupe relativement important de patients TCSPi bien caractérisés sur le plan clinique, et ce, à partir de plusieurs techniques d'analyse permettant d'étudier le volume de matière grise, l'épaisseur et l'aire de surface du cortex cérébral ainsi que la forme des structures sous-corticales.

1.6 Objectifs et hypothèses de recherche

1.6.1 Étude 1

L'objectif de la première étude est de documenter plus en profondeur les anomalies morphologiques de la matière grise chez des patients TCSPi comparativement à des sujets sains. Nous avons acquis des images anatomiques T1 sous un champ de 3 teslas et avons utilisé la VBM et une analyse basée sur la surface corticale afin d'étudier les anomalies de l'épaisseur entre les deux groupes. Nous prédisons que les patients TCSPi présenteront des anomalies morphologiques du volume et de l'épaisseur corticale dans les régions frontales et postérieures comparativement aux sujets contrôles.

1.6.2 Étude 2

Les objectifs de la deuxième étude sont : 1) identifier la présence d'anomalies morphologiques dans les structures corticales et sous-corticales liées aux fonctions

motrices, et 2) identifier les bases neuroanatomiques de la matière grise sous-tendant les déficits moteurs des patients TCSPi. Nous avons réalisé des analyses de groupes en VBM, en analyse d'épaisseur corticale et en analyse de surface sous-corticale entre des patients TCSPi (n=41) et des contrôles sains (n=41). Nous avons également corrélé ces métriques anatomiques à la sévérité du parkinsonisme, à la performance à des épreuves motrices quantifiées et à l'activité EMG en SP chez les patients TCSPi. Nous prédisons que : 1) les patients TCSPi présenteront des anomalies morphologiques dans les ganglions de la base et les régions frontales impliquées dans la motricité comparativement aux contrôles, et 2) ces anomalies de la matière grise seront associées aux déficits moteurs dans le TCSPi.

1.6.3 Étude 3

Les objectifs de la troisième étude sont : 1) identifier la présence d'anomalies morphologiques relatives à la présence d'un TCL dans le TCSPi, et 2) identifier les bases neuroanatomiques de la matière grise sous-tendant les déficits cognitifs, perceptuels et autonomiques des patients TCSPi. Nous avons conduit des analyses surfaciques corticales de volume, d'épaisseur et d'aire de surface et des analyses surfaciques sous-corticales entre des patients TCSPi avec un TCL (n=17), des patients TCSPi sans TCL (n=35) et des sujets contrôles sains (n=41). Nous avons également corrélé ces métriques anatomiques aux variables cognitives, perceptuelles et autonomiques. Nous prédisons que : 1) les patients TCSPi avec un TCL présenteront des anomalies morphologiques plus étendues comparativement aux patients TCSPi sans TCL et aux contrôles, et 2) ces anomalies de la matière grise seront associées aux déficits cognitifs, perceptuels et autonomiques dans le TCSPi.

CHAPITRE II

ARTICLE 1. PATTERNS OF CORTICAL THINNING IN IDIOPATHIC RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER

PATTERNS OF CORTICAL THINNING IN IDIOPATHIC RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER

Running title: Anatomical neuroimaging in iRBD patients

Shady Rahayel, BSc;^{1,2} Jacques Montplaisir, PhD, MD;^{1,3} Oury Monchi, PhD;^{4,5}
Christophe Bedetti, MSc;⁴ Ronald B. Postuma, MSc, MD;^{1,6} Simona Brambati,
PhD;^{4,7} Julie Carrier, PhD;^{1,7} Sven Joubert, PhD;^{4,7} Véronique Latreille, BSc;^{1,7}
Thomas Jubault, PhD;⁴ Jean-François Gagnon, PhD^{1,2}

- (1) Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de
Montréal, Montreal, Qc, Canada;
- (2) Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Qc,
Canada;
- (3) Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada;
- (4) Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Qc,
Canada;
- (5) Department of Radiology, Radio-oncology, and Nuclear Medicine, Université de
Montréal, Montreal, Qc, Canada;
- (6) Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Qc, Canada;
- (7) Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada

Number of words in the **body of the manuscript**: 2925 words; Number of words in
the **abstract**: 213 words; Number of characters in the **title**: 86 characters (including
spaces); Number of characters in the **running title**: 40 characters (including spaces);
Number of **references**: 50; Number of **tables**: 3; Number of **figures**: 2.

Key words: rapid eye movement sleep behavior disorder, cortical thickness, voxel-
based morphometry, diffusion tensor imaging, neurodegenerative diseases

No potential conflict of interest exists for this research article.

Funding sources for this study: This study was supported by grants from the
Canadian Institutes of Health Research (J.-F. Gagnon, J. Montplaisir, R.B. Postuma,
J. Carrier, and O. Monchi) and the Fonds de Recherche du Québec – Santé (J.-F.
Gagnon, J. Montplaisir, and S. Joubert). S. Rahayel and V. Latreille were supported
by a scholarship from the Canadian Institutes of Health Research.

2.1 Abstract

Background. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a parasomnia that is a risk factor for dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. Brain function impairments have been identified in this disorder, mainly in the frontal and posterior cortical regions. However, the anatomical support for these dysfunctions remains poorly understood. We investigated gray matter thickness, gray matter volume, and white matter integrity in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder patients.

Methods. Twenty-four patients with polysomnography-confirmed idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and 42 healthy subjects underwent a 3T structural and diffusion magnetic resonance imaging examination using corticometry, voxel-based morphometry, and diffusion tensor imaging.

Results. In idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder patients, decreased cortical thickness was observed in the frontal cortex, the lingual gyrus, and the fusiform gyrus. Gray matter volume was reduced in the superior frontal sulcus only. Patients showed no increased gray matter thickness or volume. Diffusion tensor imaging analyses revealed no significant white matter differences between groups.

Conclusions. Using corticometry in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder patients, several new cortical regions with gray matter alterations were identified, similar to those reported in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. These findings provide some anatomical support for previously identified brain function impairments in this disorder.

2.2 Introduction

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia associated with synucleinopathies such as dementia with Lewy bodies (DLB), Parkinson's disease (PD), and multiple system atrophy (MSA).¹ In fact, about 40 to 65% of idiopathic RBD (iRBD) patients followed in sleep disorder clinics will develop parkinsonism or dementia within a ten-year period.¹ Several markers of neurodegeneration have been reported in iRBD patients, including reduced cerebral blood flow (frontal, parietal, and occipital areas),^{2,3} waking electroencephalographic (EEG) slowing (frontal, temporal, and occipital areas),⁴ cognitive impairment (attention, executive function, and visuospatial domains),⁵ and olfactory dysfunction.⁶ However, the anatomical support for these functional impairments has been poorly studied in iRBD, and only a few studies have considered gray and white matter abnormalities in this population.

To date, two published studies have used voxel-based morphometry (VBM) to investigate gray matter volume in iRBD patients, and they have reported inconsistent brain abnormalities.^{7,8} VBM presents with significant group differences bias in neuroanatomical tissues that are highly localized and linear in nature,⁹ an inconvenience that can be overcome by using corticometry, an automatic technique that measures the thickness of the gray matter directly from the subject image.¹⁰ To our knowledge, no studies to date have used corticometry in iRBD patients. Moreover, as for white matter integrity, only two studies have used diffusion tensor imaging (DTI) to investigate fiber tracts in iRBD patients, and they also identified inconsistent abnormalities.^{7,11}

In the present study, in order to identify the anatomical substrate of iRBD, we concomitantly investigated cortical gray matter thickness, gray matter volume, and

white matter integrity using corticometry, VBM, and DTI, respectively. We hypothesized that iRBD patients would present with a pattern of structural abnormalities in regions where functional impairments have been reported, namely the frontal and posterior cortical areas.

2.3 Methods

Subjects

Twenty-four iRBD patients enrolled at the Centre for Advanced Research in Sleep Medicine of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal were studied. All patients met clinical and polysomnographic (PSG) diagnosis criteria for RBD according to the International Classification of Sleep Disorders, Second Edition (ICSD-II).^{12, 13} Forty-two healthy subjects also participated in the study and underwent PSG recording to rule out RBD. They were selected from the general population through newspaper advertisements and by word of mouth, and were subjected to the same exclusion criteria as iRBD patients. The protocol was approved by a university hospital ethics committee, and all participants gave their informed consent to participate. Demographic and clinical characteristics of participants are reported in Table 1.

(Insert Table 1 about here)

All patients underwent a neurological examination by a movement disorders specialist (RP) and were administered the motor examination subscale of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) to assess severity of motor symptoms.¹⁴ Patients were excluded if they showed signs of parkinsonism or PD according to the United Kingdom Brain Bank criteria.¹⁵ The presence of dementia or any psychiatric disorders was ruled out in all participants based on the

neuropsychological assessment and the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Revised (DSM-IV-TR).¹⁶ The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to assess global cognitive functioning.¹⁷ Patients with a history of stroke, head trauma, brain injury, unstable hypertension or diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, EEG abnormalities suggesting epilepsy, encephalitis, or any other neurological disorders were also excluded.

Procedures

Magnetic resonance imaging data acquisition

Magnetic resonance imaging (MRI) measurements were obtained on a 3T Siemens TrioTIM MR scanner (Siemens, Erlangen, Germany) and a 12-channel Head Matrix Coil at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF; www.unf-montreal.ca) of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal. High-resolution T1-weighted three-dimensional anatomical brain images were acquired using magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo (MPRAGE) sequence, with 2.3 s repetition time, 2.91 ms echo time, 900 ms inversion time, 9° flip angle, 160 slices, 256x240 mm field of view, 256x240 matrix resolution (voxel size: 1x1x1 mm³), and 240 Hz/Px bandwidth. For diffusion tensor imaging (DTI), brain images were acquired using a spin-echo echo-planar sequence, with 12.7 s repetition time, 100 ms echo time, 75 slices, 256x256 mm field of view, 128x128 matrix (voxel size: 2x2x2 mm³), one image without diffusion weighting, 64 non-collinear directions, a 700 s/mm² b-value, and 1300 Hz/Px bandwidth.

Corticometric data processing

Each T1 weighted image was processed with the automated CIVET pipeline developed at the Brain Imaging Center at the Montreal Neurological Institute to extract cortical thickness data.¹⁸ The pipeline begins with a 12-parameter linear registration from native to stereotaxic space using the average MNI ICBM152 template.¹⁹⁻²² Images were then corrected for non-uniform intensity artifacts (N3 distance = 50) and a nonlinear transformation to the template was computed.²³ Tissue was classified into white matter (WM), gray matter (GM), and cerebrospinal fluid (CSF).^{24, 25} For each hemisphere, the boundaries between GM and WM using deformable models and between GM and extra-cortical CSF were extracted.^{26, 27} Each surface comprised 81,920 polygons (triangles) and 40,962 vertices. Cortical thickness was computed by estimating the Euclidean distance between these surfaces reconverted to the subject's native space.¹⁰ Data were quality controlled using figures and reports produced by the pipeline and then smoothed by a 20-mm FWHM surface-based kernel. A value of 20 mm is reported to have good sensitivity without loss of specificity in group analyses.²⁸

Voxel-based morphometric data processing

To identify regions of atrophy, iRBD patients were compared to controls using the standard optimized FSL-VBM protocol (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>).²⁹⁻³¹ First, structural images were brain-extracted and gray matter-segmented, then transformed to the MNI 152 standard space using nonlinear registration. The resulting images were averaged and flipped along the x-axis to create a left-right symmetric, study-specific gray matter

template. Second, all native gray matter images were non-linearly registered to this study-specific template and intensity was modulated to correct for local expansion (or contraction) due to the non-linear component of the spatial transformation. The modulated gray matter images were then smoothed with an isotropic Gaussian kernel with a sigma of 9.2 mm, which yields good sensitivity without loss of specificity in group analyses.²⁸

Diffusion tensor imaging data processing

Tract-based spatial statistics (TBSS), an FSL analysis technique that uses DTI data (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>), was used to assess the difference in white matter integrity between iRBD patients and controls.³² First, DTI volumes were corrected for distortion caused by eddy currents and head motion. Fractional anisotropy, axial diffusivity, radial diffusivity, and mean diffusivity maps were generated with FMRIB's Diffusion Toolbox (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT>), then brain-extracted using the Brain Extraction Tool (BET). All subjects' data were aligned into a common space using FMRIB's Non-linear Image Registration Tool (FNIRT). Next, the mean fractional anisotropy image was created and thinned to create a mean fractional anisotropy 3D skeleton representing the common group tract. Each subject's aligned fractional anisotropy, axial diffusivity, radial diffusivity, and mean diffusivity data were then projected onto this skeleton for statistical analysis.

Statistical analyses

All statistical analyses of demographic and clinical variables were performed with IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov Z test was performed to test whether continuous variables were normally distributed in the iRBD and control groups. Normally (age and education) and non-normally (MoCA scores) distributed variables were compared using respectively Student’s t test and the Mann–Whitney U test for two independent samples. Pearson’s chi-squared test was used to compare groups on categorical variables (gender and handedness).

Cortical thickness statistical analyses were conducted using the SurfStat toolbox (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat>) in MATLAB (R2008b, The Mathworks, Natick, MA, USA), which is based on Random Field Theory (RFT).³³ As for VBM and DTI analyses, processed data was fed into FSL’s Randomize tool, and a voxelwise generalized linear model analysis was performed using permutation-based non-parametric testing, correcting for multiple comparisons across space. For the corticometry and VBM analyses, age, gender, education, and MoCA scores were used as covariates. Age was covaried out because global cortical thickness correlated significantly in our participants, with no interactions between age and condition. Gender was covaried out due to a significant difference in total intracranial volume between male and female participants. Education correlated significantly with cortical thickness in our participants (see Results) and was added as a covariate. Both MoCA scores and education were added as covariates into all brain structural analyses due to a significant difference (MoCA) and a trend (education) between iRBD patients and controls on these variables. Thus, we imputed 11 MoCA scores to the controls using a Markov chain Monte Carlo method to account for missing data.³⁴ For the DTI

analysis, age, education, and MoCA scores were covaried out, as age was shown to correlate with white matter integrity in several brain regions.³⁵

We also conducted correlation analyses between morphological data and education, UPDRS-III score, MoCA total score, duration of RBD since PSG-confirmed diagnosis, or duration of RBD since self-reported onset of symptoms in all participants, as well as in iRBD patients and controls separately. Only clusters with RFT corrected p-values <0.05 were considered significant for corticometry, VBM, and DTI. Clusters were labeled according to Automated Anatomical Labeling, a tool which allows for automated correspondence between a cluster's highest peak and its region label.³⁶ If a peak did not yield an appropriate name for the entire cluster, an additional peak was selected in another area of the cluster to better label the region.

2.4 Results

Corticometry results

Mean global cortical thickness was significantly thinner in iRBD patients than in controls (mean $\pm$ SD: 2.85 ± 0.13 mm vs. 2.92 ± 0.09 mm, $p=0.02$) (Figure 1). Focal corticometry analyses revealed that iRBD patients showed cortical thinning in several brain areas of the right hemisphere: the medial frontal lobe in a region extending from the cingulate and paracingulate gyri to the gyrus rectus, the dorsolateral part of the superior frontal gyrus, the lingual gyrus, and the fusiform gyrus (Table 2 and Figure 2). No increased local cortical thickness was found in iRBD patients compared to controls. Education was positively correlated with cortical thickness in the postcentral gyrus and the precuneus in all participants, but no correlation was found in iRBD patients or controls when considered separately. No correlation was found between

cortical thickness and MoCA in all participants, iRBD patients, or controls. No correlation was found in iRBD patients between cortical thickness and UPDRS-III or RBD duration.

(Insert Figure 1 about here)

(Insert Table 2 about here)

(Insert Figure 2 about here)

VBM results

VBM analyses showed decreased gray matter volume around the right superior frontal sulcus (Table 3 and Figure 2). No increased local gray matter volume was found in iRBD patients compared to controls. No correlations were found between gray matter volume and education, UPDRS-III, MoCA, or RBD duration in all participants or in both groups separately.

(Insert Table 3 about here)

DTI results

No significant clusters were found in any DTI values (fractional anisotropy, axial diffusivity, radial diffusivity, mean diffusivity) between iRBD patients and controls, even at a lower threshold of $p < 0.01$ not corrected for multiple comparisons.

2.5 Discussion

In this study, we used corticometry, VBM, and DTI to investigate gray matter and white matter integrity in iRBD patients compared to healthy subjects. iRBD patients showed decreased gray matter thickness in several frontal and posterior cortical regions and reduced gray matter volume in the frontal lobe, but no abnormalities in white matter.

Corticometry analysis revealed cortical thinning in the right frontal (cingulate and paracingulate gyri, gyrus rectus, dorsolateral part of the superior frontal gyrus) and posterior (lingual and fusiform gyri) areas. To our knowledge, this is the first study to use corticometry to investigate structural cortical abnormalities in iRBD patients. These results provide anatomical support for the functional abnormalities previously reported in iRBD patients, such as regional cerebral blood flow impairments, waking EEG abnormalities, cognitive deficits, and olfactory dysfunction.¹ Indeed, a study using single-photon emission computed tomography in iRBD found hypoperfusion in the superior and middle frontal gyri bilaterally and in the precuneus.² Another study in iRBD using positron emission tomography found reduced glucose metabolism in the anterior cingulate gyrus, the frontal lobe, and the occipital lobe.³ For waking EEG activity, investigation of quantitative EEG revealed slower activity in the frontal and the temporo-occipital regions in iRBD.⁴ Moreover, olfactory dysfunctions have been reported in iRBD patients.⁶ Interestingly, we identified cortical thinning in the gyrus rectus, a region of the orbitofrontal cortex surrounding the olfactory sulcus known to be functionally and structurally involved in the neural substrates of olfactory processing.^{37, 38} However, the interactions between these functional and structural abnormalities remain to be elucidated.

Additionally, the pattern of cortical impairments revealed in the frontal and posterior regions may be related to cognitive deficits that are reported in iRBD patients, which affect mainly attention, executive functions, and visuospatial abilities.⁵ Given the lower MoCA scores in our iRBD group, we added the MoCA to our analysis as a covariate. Our results thus suggest that the pattern of structural impairments we found in iRBD patients reflects the nature of iRBD itself and its associated neurodegenerative process rather than significant cognitive impairments. However, the MoCA should be used as a cognitive screening test only, as it cannot replace the sensitivity of an exhaustive neuropsychological assessment to detect cognitive impairment in iRBD.³⁹ Further studies in a larger group of iRBD patients are therefore needed to determine whether structural impairments in iRBD patients correlate with clinical and cognitive symptoms. However, as long as the neuropathological substrates of iRBD remain unknown, it will remain unclear how cortical thickness abnormalities contribute to explain the impact on cognitive functions.

iRBD is a parasomnia that is considered a clinical risk factor for development of DLB, PD, and MSA.¹ The pattern of abnormalities in our iRBD sample overlaps with the anterior regions found with cortical thinning in DLB when compared to Alzheimer's disease.⁴⁰ A similar pattern was also found to that reported in PD, where cortical thinning was identified in the superior frontal gyrus and the lingual and fusiform gyri.⁴¹⁻⁴⁴ Braak and colleagues proposed a neuropathological staging of PD, in which alpha-synuclein inclusions spread through the cortical mantle in a predictable manner once the brainstem and the midbrain are affected.⁴⁵ If RBD, in which the brainstem is involved, serves as a preclinical marker of further neurodegeneration towards DLB and PD, our findings suggest instead that structural neocortical abnormalities are present prior to the PD-related motor symptoms associated with midbrain alterations. The neuropathological substrates underlying the cortical thinning found in iRBD remain to be determined, given that neuropathological studies in patients with "pure"

iRBD are rare.⁴⁶ Neuropathological studies have reported cortical Lewy bodies and Alzheimer-type pathologies in DLB and PD,⁴⁷ and similar alterations might be present in iRBD patients.

Using VBM analysis, decreased gray matter volume was found in iRBD patients in the right superior frontal sulcus. No increases in gray matter volume were identified in the iRBD cohort. Previously, no clear pattern of gray matter volume abnormalities has been revealed by VBM analysis in iRBD patients.^{7, 8} For instance, Scherfler and colleagues investigated 26 iRBD patients and 14 controls and identified increased gray matter volume in both hippocampi.⁷ Hanyu and colleagues studied 20 iRBD patients and 18 controls and found reduced gray matter volume in the cerebellum, the pons, and the left parahippocampal gyrus.⁸ Discrepancies across studies are likely due to variations in sample size and patient selection as well as differences in acquisition parameters, preprocessing steps, and statistical analyses of brain images. The reduced gray matter volume found in the medial frontal gyri in our iRBD patients is in line with the pattern of decreased gray matter volume found in DLB and PD using VBM.^{48, 49}

Although both corticometry and VBM allow investigating gray matter integrity, VBM has the drawback of significantly biasing results towards group differences that are highly localized and linear in nature. This decreased sensitivity affects the investigation of complex intrasulcal environments,⁹ a disadvantage overcome by corticometry, which allows for a more accurate investigation of the cortical mantle in complex regions. This is supported by the wider pattern of cortical atrophy found in the present study using corticometry and by the overlap between regions identified by corticometry and VBM.

Additionally, we used DTI to investigate white matter fiber tract integrity in iRBD patients. We observed no differences in any of the components measured with TBSS.

Similarly to studies using VBM in iRBD, the findings on white matter integrity in iRBD are inconsistent.^{7, 11} In one study that investigated 12 iRBD patients and 12 controls, white matter alterations were reported in several subcortical and cortical regions.¹¹ Another study by Scherfler and colleagues reported white matter alterations restricted to the periaqueductal gray matter and its adjacent areas in the midbrain and the pontine tegmentum.⁷ Differences in patient selection or acquisition parameters, preprocessing steps between raw images to ready-to-be-analyzed images, and statistical analyses may account for these conflicting results. The absence in our iRBD patients of abnormalities in regions previously described in the literature means that the results must be interpreted with caution. Additionally, because DTI may underestimate the complexity of the many fibers within one voxel,⁵⁰ further studies should be conducted in larger samples using high-angular resolution diffusion imaging such as q-ball imaging or multi-tensor models.

In conclusion, we found in iRBD patients large abnormalities in gray matter thickness in the frontal and posterior cortical regions. Our findings provide some anatomical support for previously identified brain function impairments in this disorder. Corticometry appears to be a more sensitive technique than VBM to detect gray matter abnormalities in iRBD patients. Longitudinal studies in iRBD patients will allow determining whether certain patterns of gray matter abnormalities allow identifying iRBD patients at risk of progression towards neurodegenerative synucleinopathies such as DLB and PD.

2.6 References

1. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 553-558.
2. Vendette M, Gagnon JF, Soucy JP, et al. Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2011; 26: 1717-1724.
3. Fujishiro H, Iseki E, Murayama N, et al. Diffuse occipital hypometabolism on [18 F]-FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: prodromal dementia with Lewy bodies? *Psychogeriatrics* 2010; 10: 144-152.
4. Fantini ML, Gagnon JF, Petit D, et al. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2003; 53: 774-780.
5. Gagnon JF, Bertrand JA, Genier Marchand D. Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol* 2012; 3: 82.
6. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2011; 69: 811-8.
7. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol* 2011; 69: 400-407.
8. Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, et al. Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 136-139.
9. Davatzikos C. Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *Neuroimage* 2004; 23: 17-20.
10. Lerch JP, Evans AC. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage* 2005; 24: 163-173.
11. Unger MM, Belke M, Menzler K, et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 2010; 33: 767-773.
12. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010; 25: 2044-2051.
13. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
14. Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S MC, Calne DB, Goldstein M, ed. Recent developments in Parkinson's disease, Vol 2. Florham Park, NJ, 1987:153-163.
15. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752.

16. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV-TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
17. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-699.
18. Ad-Dab'bagh Y, Einarson D, Lyttelton O, et al. The CIVET image-processing environment: A fully automated comprehensive pipeline for anatomical neuroimaging research. In: Corbetta M, ed. *Proceedings of the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. Florence, Italy, 2006.
19. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. Stuttgart ; New York: Georg Thieme, 1988.
20. Mazziotta J, Toga A, Evans A, et al. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *J Am Med Inform Assoc* 2001; 8: 401-430.
21. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 192-205.
22. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. *The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). Neuroimage* 1995; 2: 89-101.
23. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998; 17: 87-97.
24. Zijdenbos AP, Dawant BM. Brain segmentation and white matter lesion detection in MR images. *Crit Rev Biomed Eng* 1994; 22: 401-465.
25. Kim JS, Singh V, Lee JK, et al. Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage* 2005; 27: 210-221.
26. Kabani N, Le Goualher G, MacDonald D, Evans AC. Measurement of cortical thickness using an automated 3-D algorithm: a validation study. *Neuroimage* 2001; 13: 375-380.
27. MacDonald D, Kabani N, Avis D, Evans AC. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *Neuroimage* 2000; 12: 340-356.
28. Zhao L, Boucher M, Rosa-Neto P, Evans AC. Impact of scale space search on age- and gender-related changes in MRI-based cortical morphometry. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 2113-2128.
29. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain* 2007; 130(Pt 9): 2375-2386.
30. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; 14(1 Pt 1): 21-36.

31. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; 23 Suppl 1: S208-219.
32. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31: 1487-1505.
33. Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp* 1996; 4: 58-73.
34. Nakagawa S, Hauber ME. Great challenges with few subjects: statistical strategies for neuroscientists. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 462-473.
35. Fjell AM, Westlye LT, Greve DN, et al. The relationship between diffusion tensor imaging and volumetry as measures of white matter properties. *Neuroimage* 2008; 42: 1654-1668.
36. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002; 15: 273-289.
37. Seubert J, Freiherr J, Djordjevic J, Lundstrom JN. Statistical localization of human olfactory cortex. *Neuroimage* 2012; 66C: 333-342.
38. Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet JP. Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *Neuroimage* 2013; 68: 55-62.
39. Gagnon JF, Postuma RB, Joncas S, Desjardins C, Latreille V. The Montreal Cognitive Assessment: a screening tool for mild cognitive impairment in REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010; 25: 936-940.
40. Lebedev AV, Westman E, Beyer MK, et al. Multivariate classification of patients with Alzheimer's and dementia with Lewy bodies using high-dimensional cortical thickness measurements: an MRI surface-based morphometric study. *J Neurol* 2012; 260: 1104-1115.
41. Jubault T, Gagnon JF, Karama S, et al. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *Neuroimage* 2011; 55: 462-467.
42. Lyoo CH, Ryu YH, Lee MS. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2010; 25: 496-499.
43. Tinaz S, Courtney MG, Stern CE. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 436-441.
44. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Segura B, et al. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 1746-1753.
45. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
46. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130(Pt 11): 2770-2788.

47. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012; 27: 8-30.
48. Sinha N, Firbank M, O'Brien JT. Biomarkers in dementia with Lewy bodies: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 443-453.
49. Pan PL, Song W, Shang HF. Voxel-wise meta-analysis of gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012; 19: 199-206.
50. Ahn S, Lee SK. Diffusion tensor imaging: exploring the motor networks and clinical applications. *Korean J Radiol* 2011; 12: 651-661.

Tableau 2.1. Demographic and clinical characteristics of participants.

Characteristics	iRBD	Controls	<i>p</i> value
Age at MRI, years	64.2 ± 7.0	63.3 ± 7.1	0.64 ^a
Gender, % men	83	67	0.17 ^b
Education, years	12.9 ± 3.9	14.6 ± 3.7	0.09 ^a
Handedness, % right	100	98	1.00 ^b
MoCA	25.7 ± 3.1	27.7 ± 1.6	0.01 ^c
UPDRS-III	3.8 ± 2.8	-	-
RBD duration, symptom onset years	9.3 ± 9.0	-	-
RBD duration, PSG diagnosis years	2.1 ± 3.1	-	-
RBD symptoms medication, ^d n (%)	8 (33%)	-	-

Data are shown as mean ± SD.

^aStudent's *t* test.

^bPearson's chi-squared test.

^cMann-Whitney *U* test.

^dClonazepam, pramipexole or melatonin.

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; MRI = magnetic resonance imaging; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III; PSG = polysomnography.

Tableau 2.2. Corticometry analysis results.

Significant gray matter thickness decreases in iRBD versus controls (p<0.05, corrected for RFT)								
Cluster	Brain regions	Vertices	T score	MNI 152 coordinates			Results for each group (mean CT $\pm$ SD mm)	
				x	y	z	iRBD	Controls
1a	Right medial frontal lobe, extending from the cingulate and paracingulate gyri to the gyrus rectus	2427	5.18	10	42	21	2.80 $\pm$ 0.12	2.95 $\pm$ 0.11
1b	Dorsolateral part of the right superior frontal gyrus		3.92	26	50	21		
2a	Right lingual gyrus	908	5.28	18	-55	-6	2.93 $\pm$ 0.12	3.10 $\pm$ 0.11
2b	Right fusiform gyrus		4.58	30	-47	-13		

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; RFT = random field theory; CT = cortical thickness; SD = standard deviation.

Tableau 2.3. Voxel-based morphometry analysis results.

Significant gray matter volume decreases in iRBD versus controls (p<0.05, corrected for RFT)							
Brain regions	Cluster size (mm ³)	T score	MNI 152 coordinates			Results for each group (mean volume $\pm$ SD)	
			x	y	z	iRBD	Controls
Right superior frontal sulcus	188	4.37	26	48	4	0.26 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.06

Regional gray matter volume is given in arbitrary units.

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; RFT = random field theory; MNI = Montreal Neurological Institute.

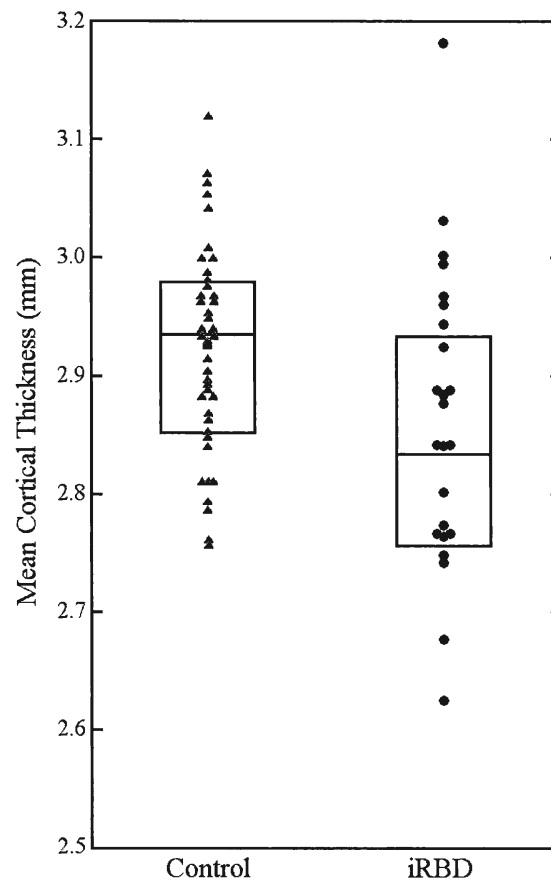


Figure 2.1. Overlaying box plots on scatter plots of cortical thickness in 24 idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients and 42 healthy subjects (controls).

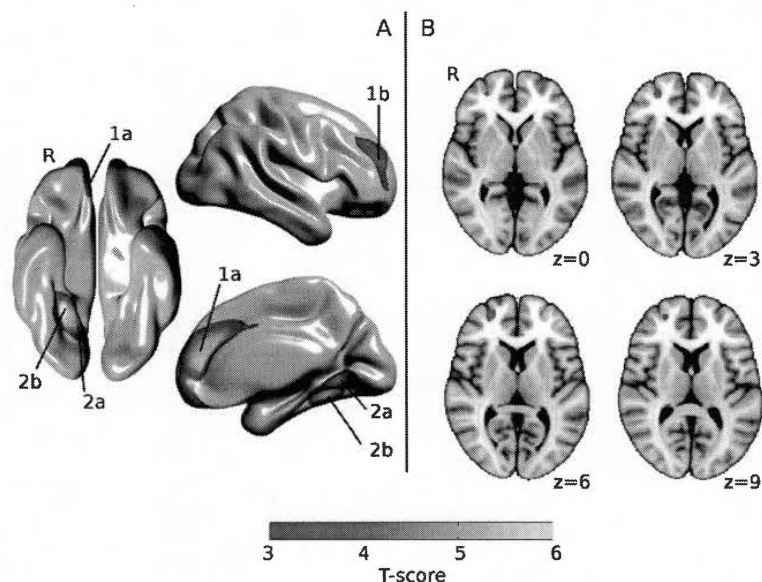


Figure 2.2. Pattern of gray matter abnormalities using corticometry and voxel-based morphometry (VBM) in 24 idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients and 42 healthy subjects (controls).

A. Cortical thickness abnormalities in iRBD patients. The top image on the right is a lateral perspective view of the right hemisphere and the bottom image is a medial perspective view of the right hemisphere. The left image views the brain from a ventral perspective, with the top part showing the anterior lobes and the bottom part showing the posterior lobes. The color bar represents between-group differences in cortical thickness in terms of t scores, with yellow areas indicating greater decrease in cortical thickness in iRBD patients ($p < 0.05$, Random Field Theory corrected). Regions with decreased cortical thickness in iRBD patients include (1a) the right medial frontal lobe, extending from the cingulate and paracingulate gyri to the gyrus rectus, (1b) the dorsolateral part of the right superior frontal gyrus, (2a) the right lingual gyrus, and (2b) the right fusiform gyrus. **B.** VBM abnormalities in iRBD patients. Four axial slices of the brain of iRBD patients at different positions along

the z axis. The color bar represents between-group differences in gray matter volume in terms of t scores, with yellow areas indicating greater decrease in gray matter volume in iRBD patients ($p < 0.05$, Random Field Theory corrected). Decreased gray matter volume in iRBD patients is located around the right superior frontal sulcus.

2.7 Addendum

La présente section apporte quelques précisions par rapport à l'article, notamment en ce qui concerne l'utilisation de scores cognitifs globaux comme covariable dans les analyses et les corrections apportées pour contrôler l'accumulation d'erreur due aux comparaisons multiples.

Premièrement, nous avons mis en covariable les scores du MoCA des participants en raison du fait que les patients TCSPi présentaient en moyenne une performance cognitive globale significativement plus faible que les contrôles sains. Les atteintes anatomiques que nous retrouvons chez les patients TCSPi par rapport aux contrôles sains peuvent donc en théorie être dues à des facteurs relevant du statut cognitif (ou d'une moins bonne performance cognitive) sans que le TCSP ne soit nécessairement en cause. L'ajout des scores du MoCA en covariable permet donc de prendre en compte dans les analyses une variance qui concernerait la performance cognitive plus faible des patients TCSPi. Ceci nous a permis de dire que les patients TCSPi présentaient donc des atteintes morphologiques qui allaient au-delà de la performance cognitive plus faible des patients. Cependant, cette approche est limitée de plusieurs façons. Le fait d'ajouter le MoCA en covariable isole pour la variance relative au MoCA, mais si des troubles cognitifs sont effectivement présents chez les patients TCSPi, le MoCA, en tant qu'outil de dépistage cognitif, ne fait que les dévoiler sans en révéler la provenance. L'ajout des scores du MoCA en covariable ne corrige pas spécifiquement pour les performances plus faibles dans certains domaines cognitifs ou pour la présence d'un TCL, qui seraient des moyens plus proximaux pour isoler la variance relative aux atteintes cognitives. De plus, certains scores étaient manquants chez les contrôles sains et nous avons utilisé une méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov pour générer ces scores grâce à ceux disponibles. Bien qu'adaptée comme méthode de génération aléatoire, il mérite d'être mentionné que certains des

scores cognitifs globaux utilisés en covariables sont donc des approximations statistiques. Enfin, la présence de déficits cognitifs a été rapportée précédemment dans le TCSPi (Gagnon, Bertrand, & Génier Marchand, 2012) et fait donc partie de sa symptomatologie clinique. Le fait d'isoler pour l'effet d'une caractéristique clinique qui fait partie de la symptomatologie non motrice du TCSPi peut en fait produire un biais dans le patron d'anomalies anatomiques que nous rapportons. Afin de mieux comprendre à quel point les anomalies anatomiques retrouvées dans cette étude étaient associées à la présence de troubles cognitifs dans le TCSPi, nous avons conduit une étude spécifique chez les patients TCSPi avec et sans TCL, qui est présentée comme étude 3 du présent projet doctoral.

Deuxièmement, nous souhaitons décrire davantage la façon dont nous avons corrigé les analyses pour les comparaisons multiples. L'erreur de type I correspond à la probabilité d'observer des faux positifs, soit la probabilité de déclarer qu'un voxel (ou vertex) est significativement différent entre les groupes alors que l'hypothèse nulle (l'absence d'effet) est vraie. Puisqu'un nombre extrêmement élevé de tests statistiques sont conduits dans les analyses de neuroimagerie (un à chaque voxel ou vertex), il est important de tenir compte du risque global d'erreur sur l'ensemble des tests réalisés, appelé le « *family wise error rate* » ou « FWE », afin d'assurer que ce risque ne dépasse pas un certain niveau (appelé alpha), le plus fréquemment 5 %. Plusieurs méthodes ont été développées pour contrôler le taux global d'erreur de type 1, incluant la théorie du champ aléatoire (« *random field theory* » or « RFT ») et les tests basés sur les permutations (Nichols & Holmes, 2002; Worsley, Taylor, Tomaiuolo, & Lerch, 2004). Nous avons utilisé une approche basée sur la théorie du champ aléatoire pour contrôler l'erreur associée à nos analyses corticométriques d'épaisseur corticale en raison de son implémentation dans le logiciel SurfStat (Worsley et al., 2004). Les effets généralement recherchés dans les études anatomiques concernent des regroupements de vertex (appelés « clusters ») plutôt que des vertex individuels, ce qui amène l'idée que les voxels composant une image

anatomique ne sont donc pas indépendants les uns des autres. Pour corriger le taux global d'erreur en fonction des regroupements de vertex, un seuil arbitraire doit être fixé pour déterminer ce qui constitue un regroupement. En effet, tout dépendant du lissage des données, les petits regroupements devraient plus souvent être dus à l'effet de la chance (donc d'être des faux positifs) alors que les gros regroupements devraient moins souvent être dus à l'effet de la chance : les regroupements existant au-delà du seuil fixé constitueraient donc de « vrais » effets statistiques. Le contrôle pour le taux global d'erreur établi sur la base du regroupement permet de dire qu'on aurait seulement une chance sur 20 (5 %) qu'un regroupement d'une étendue donnée soit exclusivement dû à l'effet du hasard. Il s'agit donc d'une correction qui résulte en un seuil d'étendue spatiale exprimé par le nombre minimal de vertex représentant un regroupement significatif. L'amincissement rapporté dans notre étude chez les patients TCSPi par rapport aux sujets contrôles sains était donc significatif à $p < 0,05$ en corrigeant pour les comparaisons multiples grâce à une approche basée sur la théorie du champ aléatoire. Les corrélations employaient également les mêmes corrections statistiques que les comparaisons de groupes.

Autrement, pour nos analyses de VBM et d'imagerie du tenseur de diffusion, nous avons utilisé des tests basés sur les permutations pour contrôler l'accumulation de l'erreur de type 1 en raison de leur implémentation dans l'outil *randomise* disponible dans le logiciel FSL (Nichols & Holmes, 2002). Puisque les cartes statistiques utilisées dans les études structurales varient considérablement en termes de lissage local, cela signifie que le seuil qui détermine si un regroupement de voxels est significatif varie également. Ainsi, dans une même image, il peut exister des régions très lissées où de gros regroupements de voxels surviennent par hasard et d'autres régions moins lissées où de vrais effets statistiques pourraient se manifester en tant que regroupements de voxels plus petits. Le fait d'appliquer un seul seuil pour déterminer l'étendue d'un regroupement significatif peut donc être inapproprié (Ashburner & Friston, 2000; Hayasaka, Phan, Liberzon, Worsley, & Nichols, 2004),

un problème qui peut être surmonté grâce à l'utilisation d'une correction basée sur l'amélioration du regroupement de façon indépendante du seuil (ou « *threshold-free cluster enhancement* » ou « TFCE »), disponible dans l'outil *randomise* de FSL et qui a été employée dans nos analyses. Cette méthode ne nécessite donc pas de seuil précis pour considérer un regroupement comme significatif et elle combine à la fois des statistiques basées sur la significativité locale et l'étendue spatiale des effets. Puisque la distribution des valeurs de TFCE est inconnue, l'utilisation de cette correction passe nécessairement par la conduite de tests de permutations. La baisse du volume dans le sillon frontal supérieur rapportée dans notre étude chez les patients TCSPi par rapport aux sujets contrôles était significative à $p < 0,05$ en corrigeant pour les comparaisons multiples grâce à des tests de permutations et à une correction TFCE. L'absence de différences significatives dans les métriques mesurant l'intégrité de la matière blanche (anisotropie fractionnelle, diffusivité moyenne, diffusivité axiale, diffusivité radiale) était retrouvée autant à $p < 0,05$ en corrigeant pour les comparaisons multiples qu'à $p < 0,001$ en ne corrigeant pas pour les comparaisons multiples. Les corrélations faites en VBM et en imagerie du tenseur de diffusion utilisaient les mêmes corrections que les comparaisons de groupes.

Références :

- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821.
- Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., & Génier Marchand, D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol*, 3, 82. doi:10.3389/fneur.2012.00082
- Hayasaka, S., Phan, K. L., Liberzon, I., Worsley, K. J., & Nichols, T. E. (2004). Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *Neuroimage*, 22(2), 676-687.

- Nichols, T.E, & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15(1), 1-25.
- Worsley, K. J., Taylor, J. E., Tomaiuolo, F., & Lerch, J. (2004). Unified univariate and multivariate random field theory. *Neuroimage*, 23(Suppl 1), S189-195.

CHAPITRE III

ARTICLE 2. ABNORMAL GRAY MATTER SHAPE, THICKNESS, AND VOLUME IN THE MOTOR CORTICO-SUBCORTICAL LOOP IN IDIOPATHIC RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER: ASSOCIATION WITH CLINICAL AND MOTOR FEATURES

**ABNORMAL GRAY MATTER SHAPE, THICKNESS, AND VOLUME IN
THE MOTOR CORTICO-SUBCORTICAL LOOP IN IDIOPATHIC RAPID
EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER: ASSOCIATION WITH
CLINICAL AND MOTOR FEATURES**

Running title: Abnormal brain shape, thickness, and volume in RBD

Shady Rahayel, BSc;^{1,2} Ronald B. Postuma, MSc, MD;^{1,3} Jacques Montplaisir, PhD,
MD;^{1,4} Christophe Bedetti, MSc;^{1,5} Simona Brambati, PhD;^{5,6} Julie Carrier, PhD;^{1,5,6}
Oury Monchi, PhD;^{3,5,7,8} Pierre-Alexandre Bourgouin, BSc;^{1,2} Malo Gaubert, MSc;^{1,2}
Jean-François Gagnon, PhD^{1,2,5}

- (1) Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de
Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (2) Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec,
Canada
- (3) Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada
- (4) Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (5) Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec,
Canada
- (6) Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (7) Department of Radiology, Radio-Oncology, and Nuclear Medicine, Université de
Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (8) Departments of Clinical Neurosciences and Radiology, and Hotchkiss Brain
Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Number of words in the **body of the manuscript**: 6144 words
 Number of words in the **abstract (max 200 words)**: 200 words
 Number of characters in the **title**: 165 characters
 Number of characters in the **running title**: 43 characters

Full postal and email address of the corresponding author:

Jean-François Gagnon, PhD
 Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil
 Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
 5400 boul. Gouin Ouest
 Montréal, Québec, Canada
 H4J 1C5
 Phone: 514-338-2693
 Fax: 514-338-2531
 E-mail: gagnon.jean-francois.2@uqam.ca

3.1 Abstract

Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) is a major risk factor for Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Anatomical gray matter abnormalities in the motor cortico-subcortical loop areas remain poorly studied in iRBD patients. We acquired T1-weighted images and administered quantitative motor tasks in 41 patients with polysomnography-confirmed iRBD and 41 healthy subjects. Cortical thickness and voxel-based morphometry analyses were performed to investigate local cortical thickness and gray matter volume changes, vertex-based shape analysis to investigate shape of subcortical structures, and structure-based volumetric analyses to investigate volumes of subcortical and brainstem structures. Cortical thickness analysis revealed thinning in iRBD patients in bilateral medial superior frontal, orbitofrontal, anterior cingulate cortices, and the right dorsolateral primary motor cortex. Voxel-based morphometry results showed lower gray matter volume in iRBD patients in the frontal lobes, anterior cingulate gyri, and caudate nucleus. Shape analysis revealed extensive surface contraction in the external and internal segments of the left pallidum. Clinical and motor impaired features in iRBD were associated with anomalies of the motor cortico-subcortical loop. In summary, iRBD patients showed numerous gray matter structural abnormalities in the motor cortico-subcortical loop, which are associated with lower motor performance and clinical manifestations of iRBD.

KEYWORDS

Cortical thickness; Dementia with Lewy bodies; Parkinson's disease; Shape analysis; Voxel-based morphometry

3.2 Introduction

Idiopathic rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by abnormal motor manifestations occurring during REM sleep (American Academy of Sleep Medicine 2005). Patients with iRBD are at very high risk of developing synucleinopathies such as Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy (Howell and Schenck 2015). Patients with iRBD also present with impaired motor functions (manual dexterity, motor speed, and gait and transfer speed) that predict the development of parkinsonism (Postuma et al. 2009a; Postuma et al. 2012a). However, the pathophysiology underlying motor impairment and parkinsonism remains unclear in iRBD patients.

A key neuropathological feature of PD is dopamine depletion caused by ongoing degeneration of nigrostriatal neurons, impairing the cortico-subcortical loop involved in motor functions (i.e., frontal lobe regions, putamen, caudate nucleus, pallidum, and thalamus) (Nelson and Kreitzer 2014). In addition to dopamine loss, abnormal blood flow activity and lower gray matter volume have been observed in the basal ganglia in PD (Stoessl et al. 2014). Moreover, cortical thinning has also been identified in cortical motor regions in PD (Jubault et al. 2011; Pereira et al. 2012; Zarei et al. 2013). Although dopamine reuptake and blood flow are consistently impaired in the striatum of iRBD patients (Iranzo et al. 2010, 2011; Vendette et al. 2011; Holtbernd et al. 2014), previous studies of gray matter volume, most commonly using voxel-based morphometry (VBM), report no changes in subcortical structures involved in this circuitry and inconsistent results in the brainstem (Scherfler et al. 2011; Hanyu et al. 2012; Rahayel et al. 2015; Rolinski et al. 2016). However, the sample sizes were limited which can explain these results. Using volume quantification based on automatic segmentation (i.e., structure-based volumetric analysis) of subcortical structures only, one study found lower volume of both putamina in iRBD patients,

although this result must be interpreted with caution due to the small sample size of only 5 patients and 7 age-matched controls (Ellmore et al. 2010).

In PD, the use of structure-based volumetric analysis reveals abnormalities that remain uncaptured using VBM. However, the findings using structure-based volumetric analysis are inconsistent, with some studies reporting lower volume in the putamen, caudate nucleus, and/or thalamus (McKeown et al. 2008; Sterling et al. 2013; Mak et al. 2014; Garg et al. 2015; Nemmi et al. 2015; Caligiuri et al. 2016) and other studies reporting no differences in global volume of subcortical structures (Menke et al. 2014; Garg et al. 2015). However, the use of vertex-based shape analysis to investigate the structural integrity of subcortical structures allows direct quantification of local geometric changes in subcortical structures (Patenaude et al. 2011). This overcomes several limitations of voxel-based techniques, such as reliance on arbitrary smoothing extents and bias due to tissue classification (Patenaude et al. 2011). Therefore, vertex-based shape analysis allows better detection of local subcortical abnormalities (McKeown et al. 2008; Menke et al. 2014; Garg et al. 2015; Nemmi et al. 2015; Caligiuri et al. 2016). In PD, shape abnormalities have been reported in the medial and lateral surfaces of both putamina and in the caudate nucleus, pallidum, and thalamus (McKeown et al. 2008; Sterling et al. 2013; Menke et al. 2014; Garg et al. 2015; Nemmi et al. 2015), and surface atrophy in the left putamen and thalamus is associated with motor symptoms (Nemmi et al. 2015). To our knowledge, no study to date has conducted shape analysis in subcortical structures involved in motor cortico-subcortical circuits in iRBD.

In this study, we used a combination of neuroimaging techniques and analyses, namely vertex-based shape, cortical thickness, VBM, and subcortical and brainstem volumetric analyses to characterize gray matter structural abnormalities in subcortical and cortical regions in iRBD. We also correlated brain structures with clinical characteristics and motor features reported to be impaired in iRBD patients. We

hypothesized that all structural metrics would converge to show gray matter abnormalities in cortical and subcortical structures involved in motor functions, particularly in the corpus striatum (i.e., putamen, caudate, and pallidum), brainstem, and frontal cortical regions, in which structural and functional abnormalities have been reported in PD.

3.3 Materials and Methods

Subjects

Since July 2008, 48 patients with polysomnography (PSG)-confirmed RBD have been recruited for this study and have undergone PSG, quantitative motor testing, and magnetic resonance imaging (MRI) examination. Half the iRBD patients (n=24) were part of a previous study using MRI in iRBD (Rahayel et al. 2015). All patients were enrolled in a cohort study and were examined at the Centre for Advanced Research in Sleep Medicine of the *Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*. All patients met clinical and PSG diagnostic criteria for RBD according to the International Classification of Sleep Disorders, Second Edition (American Academy of Sleep Medicine 2005). PSG recording included 2 electroencephalogram (EEG) leads (C3-A2 and O2-A1), left and right electrooculograms (EOG), and chin electromyogram (EMG). Standardized criteria were used to score sleep stages (Iber et al. 2007). Muscle activity during REM sleep was defined as abnormal when chin tonic electromyographic activity exceeded 30% of REM sleep or when chin phasic electromyographic activity exceeded 15% of REM sleep (Montplaisir et al. 2010). Percentages of REM sleep tonic and phasic muscle activity were calculated using the same method. All patients underwent a neurological examination by a movement disorders specialist (RBP) and were excluded if they presented with parkinsonism according to the United Kingdom Brain

Bank and Movement Disorder Society criteria (i.e., bradykinesia in association with rigidity or rest tremor) (Gibb and Lees 1988; Postuma et al. 2015a). The presence of dementia or any major psychiatric disorder (e.g., major depression, schizophrenia, or bipolar disorder) was ruled out in all participants based on their neuropsychological assessment and on criteria from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (American Psychiatric Association 2000). Patients with a history of stroke, severe head trauma, unstable hypertension or diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, claustrophobia, electroencephalographic abnormalities suggesting epilepsy, encephalitis, or any other neurological disorder, or with the presence of artifacts on MRI brain scans were excluded. Forty-two healthy subjects (controls) who also participated in the study underwent MRI examination. They were selected from the general population through newspaper advertisements and by word of mouth, and were subjected to the same exclusion criteria as iRBD patients. All but one of the controls had participated in a previous study using MRI in iRBD (Rahayel et al. 2015). The protocol was approved by a university hospital ethics committee, and all participants gave their written informed consent to participate.

Motor assessment measures

Patients were administered the motor examination subscale (part III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn and Elton 1987). Lateralized UPDRS motor scores were obtained by summing the scores on items assessing motor signs on either the left or right side (items 20–26). The Alternate finger tapping test, Purdue Pegboard Test, and Timed up-and-go test were also used for quantitative motor assessment. The Alternate finger tapping test measures motor speed (Nutt et al. 2000): patients alternately tap two metal discs over 1 minute. The Purdue Pegboard

test measures manual dexterity and motor speed/coordination: patients take pins from a container and insert them into a holed board as quickly as possible for 30 seconds (Desrosiers et al. 1995). The Timed up-and-go test measures gait and transfer speed: patients stand up from a chair, walk 3 metres, and then return to the chair (Podsiadlo and Richardson 1991). The average score on two trials was used as the outcome measure.

Magnetic resonance imaging

Data acquisition

MRI measurements were obtained using a 3T Siemens TrioTIM MR scanner (Siemens, Erlangen, Germany) and a 12-channel head matrix coil at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* (www.unf-montreal.ca). High-resolution, T1-weighted, 3D anatomical brain images were acquired using a magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo (MPRAGE) sequence with the following parameters: 2.3 second repetition time, 2.91 millisecond (ms) echo time, 900 ms inversion time, 9 degree flip angle, 160 slices, 256x240 mm field of view, 256x240 matrix resolution (voxel size: 1x1x1 mm³), and 240 Hz/Px bandwidth.

Initial preprocessing steps

Prior to each analysis, brain images were visually inspected for artifacts and major structural abnormalities. All T1 images were then reoriented to the MNI152 standard

space and cropped to a predetermined field of view (160x240x256 mm) to ensure initial standard dimensions for all images.

Preprocessing for measurement of total intracranial volume

Brain tissue volume, normalized for subject head size, was estimated with SIENAX (Smith et al. 2001; Smith et al. 2002) in FSL (Smith et al. 2004). SIENAX begins by extracting brain and skull images from single whole-head input data (Smith 2002). The brain image is then affine-registered to MNI152 space (Jenkinson and Smith 2001; Jenkinson et al. 2002) (using the skull image to determine the registration scaling), primarily in order to obtain the volumetric scaling factor used to normalize head size. Tissue-type segmentation with partial volume estimation is then carried out (Zhang et al. 2001) to calculate the total volume of brain tissue (including separate volume estimates for gray matter, white matter, peripheral gray matter, and ventricular cerebrospinal fluid).

Preprocessing for cortical thickness analysis

Cortical reconstruction was performed with the FreeSurfer image analysis suite (version 5.3.0). The technical details of these procedures are described in prior publications (Dale et al. 1999; Reuter et al. 2012). Briefly, this processing includes removal of non-brain tissue using a hybrid watershed/surface deformation procedure (Ségonne et al. 2004), automated Talairach transformation, segmentation of the subcortical white matter and deep gray matter volumetric structures (Fischl et al. 2002; Fischl et al. 2004a), intensity normalization (Sled et al. 1998), tessellation of

the gray matter-white matter boundary, automated topology correction (Fischl et al. 2001; Ségonne et al. 2007), and surface deformation following intensity gradients to optimally place the gray/white and gray/cerebrospinal fluid borders at the location where the greatest shift in intensity defines the transition to the other tissue class (Dale and Sereno 1993; Dale et al. 1999; Fischl and Dale 2000). Once the cortical models are complete, deformable procedures were conducted including surface inflation (Fischl et al. 1999a), registration to a spherical atlas which is based on individual cortical folding patterns to match cortical geometry across subjects (Fischl et al. 1999b), and parcellation of the cerebral cortex into units with respect to gyral and sulcal structure (Fischl et al. 2004b; Desikan et al. 2006). This method uses both intensity and continuity information from the entire three-dimensional magnetic resonance volume in segmentation and deformation procedures to produce representations of cortical thickness, calculated as the closest distance from the gray/white boundary to the gray/CSF boundary at each vertex on the tessellated surface (Fischl and Dale 2000). The maps are created using spatial intensity gradients across tissue classes and are therefore not simply reliant on absolute signal intensity. The maps produced are not restricted to the voxel resolution of the original data, thus are capable of detecting submillimeter differences between groups. Procedures for the measurement of cortical thickness have been validated against histological analysis (Rosas et al. 2002) and manual measurements (Kuperberg et al. 2003; Salat et al. 2004). FreeSurfer morphometric procedures have been demonstrated to show good test-retest reliability across scanner manufacturers and across field strengths (Han et al. 2006; Reuter et al. 2012). Cortical thickness maps were smoothed using a 15 mm full-width at half-maximum Gaussian smoothing kernel. Images were carefully inspected at each step of the processing stream and pial and/or white matter surface errors were manually corrected.

Preprocessing for voxel-based morphometry analysis

T1-weighted data were analyzed with the FSLVBM procedure in FSL (Jenkinson et al. 2012), using the same preprocessing steps as reported elsewhere (Rahayel et al. 2015). Structural images were skull-stripped using BET (Smith 2002; Jenkinson et al. 2005) with parameters optimized for brain extraction (Popescu et al. 2012). Modulated images were smoothed with an isotropic Gaussian kernel using a sigma of 9 mm full width at half-maximum.

Preprocessing for vertex-based shape analysis

Subcortical structures involved in the cortico-subcortical loop, namely the left and right putamen, caudate nucleus, pallidum, and thalamus, were segmented using the FIRST procedure in the FMRIB Software Library (FSL) (Patenaude et al. 2011). These subcortical structures were chosen for their role in regulating motor activity and their availability as surface models in FSL-FIRST (Patenaude et al. 2011). Analyses were conducted using rigid alignment in MNI standard space to normalize for brain size. Quality control was conducted at each procedural step to ensure optimization of image registration and segmentation.

Preprocessing for subcortical volumetric analysis

Subcortical structures involved in the cortico-subcortical loop that were segmented for vertex-based shape analysis were converted to volumetric (voxelated) masks by identifying boundary voxels and by filling their interior using the 3-class

classification of intensities implemented in the FAST procedure in FSL, with optimal parameters set for each structure (Zhang et al. 2001; Patenaude et al. 2011).

Preprocessing for brainstem volumetric analysis

Following similar preprocessing steps as described for cortical thickness analysis, the Brainstem Substructures toolbox (Iglesias et al. 2015) implemented in FreeSurfer image analysis suite (Dale et al. 1999; Reuter et al. 2012) was used to generate an automated segmentation of four different brainstem structures, namely medulla oblongata, pons, midbrain, and superior cerebellar peduncle. Segmentation was done using a Bayesian algorithm relying on a probabilistic atlas of the brainstem and neighboring brain structures built upon manual delineations (Iglesias et al. 2015). Quality control was conducted to ensure proper brainstem segmentation.

Statistical analysis

Demographic and clinical variables

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Variables were compared for differences between iRBD patients and controls using Student's t-tests for two independent samples. The Pearson chi-square test was used to compare groups on categorical variables (gender and manual dominance).

Cortical thickness analysis

Between-group comparisons of cortical thickness were conducted at each vertex of the cortical surface using general linear modeling. Cortical thickness was compared between diagnostic groups controlling for age, sex, and education. Age, sex, and education were added as covariates since they significantly correlated with cortical thickness, which is also consistent with previous published recommendations (Barnes et al. 2010; Rahayel et al. 2015). Results were considered significant at $p < 0.05$ using a Monte Carlo simulation approach.

Voxel-based morphometry analysis

VBM analysis for between-group comparisons was conducted using total intracranial volume and age as covariates, as both correlated significantly with gray matter volume in iRBD patients and controls. When adjusted for age and total intracranial volume, gender was not significantly associated with gray matter volume, and was therefore not used as a covariate (Barnes et al. 2010). Education did not correlate significantly with local volume and was also not added as a covariate. Voxelwise general linear models were passed into the FSL Randomise procedure using nonparametric permutation tests (with 10,000 permutations) (Nichols and Holmes 2002). Threshold-free cluster enhancement (TFCE) was used to avoid arbitrary selection of cluster thresholds (Smith and Nichols 2009). Results were considered significant at $p < 0.05$ corrected for family-wise error.

Vertex-based shape analysis

For the shape analysis, the effect of age was regressed out from between-group comparisons. Because vertex-based analysis was performed in MNI152 standard space, total intracranial volume was normalized for all subjects and did not require inclusion as a covariate. Education did not correlate significantly with shape and was also not added as a covariate. Vertex-wise general linear models were passed into the FSL Randomise procedure using nonparametric permutation tests (with 10,000 permutations) (Nichols and Holmes 2002). Threshold-free cluster enhancement (TFCE) was used to avoid arbitrary selection of cluster thresholds (Smith and Nichols 2009). Because FSL-FIRST tests structural boundaries only, the T2 parameter was used in the FSL Randomise procedure to optimize TFCE for 2D rather than 3D data. Results were considered significant at $p < 0.05$ corrected for family-wise error.

Subcortical volumetric analysis

Motor subcortical volumetric analysis was conducted on normalized subcortical volumes involved in motor cortico-subcortical loop using 3-way analysis of variance with group (iRBD patients and controls) as the between-subjects factor and structure (putamen, caudate, pallidum, and thalamus) and hemisphere (left and right) as within-subjects factors. Absolute subcortical volumes were normalized using the volumetric scaling factor for each subject's head size derived from SIENAX. Main and interaction effects were examined, and if significant, paired t-tests were conducted to identify loci of significance. Because Mauchly's sphericity tests were significant for all effects, Greenhouse–Geisser correction was used when considering significance. However, because a previous study found volume reductions in the basal ganglia in

iRBD patients (Ellmore et al. 2010), we further investigated volumetric differences using unilateral t-tests corrected for multiple comparisons for contrasts in which iRBD patients had lower volume compared to controls. Volumetric differences were considered significant if significance level was below the conservative threshold of 0.00625 (i.e., 8 Bonferroni-corrected comparisons). No covariates were introduced for the structure-based volumetric analysis because none correlated significantly with normalized volume in any subcortical structure in either iRBD patients or controls. Because structure volumes were normalized for brain size using the scaling factors derived from SIENAX, total intracranial volume was not introduced as a covariate.

Brainstem volumetric analysis

Brainstem volumetric analysis was conducted on normalized volumes of brainstem regions (medulla, pons, superior cerebellar peduncle, midbrain, whole brainstem) analyzed as a whole region using bilateral t-tests between iRBD patients and controls corrected for multiple comparisons, with mean difference being considered significant when below the conservative threshold of 0.01 (i.e., 5 Bonferroni-corrected comparisons). Absolute brainstem volumes were normalized using the volumetric scaling factor for each subject's head size derived from SIENAX and total intracranial volume was thus not added as covariate. Education and gender were also not added as covariates due to absence of association with brainstem regional volumes.

Correlation analyses

In iRBD patients, correlation analyses were performed between clinical variables (disease duration, age of RBD onset, percentage of tonic and phasic motor activity during REM sleep), quantitative motor variables (UPDRS part III, Alternate finger tapping test, Purdue Pegboard test, Timed up-and-go scores), and structural metrics (cortical thickness, local gray matter volume, subcortical surface displacement, motor subcortical and brainstem global volumes). Age, sex, and education were used as covariates in cortical thickness and results were considered significant at $p < 0.05$ using a Monte Carlo simulation approach. Correlations with local gray matter volume using VBM included age and total intracranial volume as covariates, whereas correlations with subcortical surface displacement only included age as covariate since analyses were conducted in MNI space. Both correlation analyses were passed into the FSL Randomise procedure using nonparametric permutation tests (with 10,000 permutations) (Nichols and Holmes 2002) and threshold-free cluster enhancement (Smith and Nichols 2009). Results were considered significant at $p < 0.05$ corrected for family-wise error. Correlations with subcortical global volumes were assessed using Pearson product-moment correlation coefficient and Spearman's rank correlation for normally and non-normally distributed variables respectively. No covariates were used in these correlation analyses since volumes were scaled for brain size and both age and education did not correlate with subcortical volumes. Correlations with subcortical volumes were assessed uncorrected for multiple comparisons, and should be considered exploratory in nature (Bender and Lange 2001).

3.4 Results

Demographic, clinical, and motor variables

Of the 48 recruited RBD patients, seven were excluded for the presence of parkinsonism or dementia at baseline (n=6) or abnormalities on brain scan (n=1). One control was excluded for presenting with abnormally enlarged ventricles. This left a total of 41 participants in each group. Patients with iRBD and controls showed no differences in age, gender, education, or handedness. Motor scores were similar between the left and right side. Demographic, clinical, and motor variables are summarized in Table 1. PSG variables are presented in Supplementary Material 1.

(Insert Table 1 about here)

Cortical thickness analysis

Cortical thickness analysis revealed thinning in iRBD patients in bilateral medial superior frontal, orbitofrontal, and anterior cingulate cortices, as well as in the dorsolateral primary motor cortex in the right hemisphere (cluster size: 11529 vertices on the left and 13093 vertices on the right) (Table 2 and Fig. 1). No region of increased cortical thickness was found in iRBD patients.

(Insert Fig. 1 about here)

(Inset Table 2 about here)

Voxel-based morphometry analysis

VBM analysis revealed lower gray matter volume in iRBD patients in several regions of the frontal lobes, namely the anterior cingulate cortex extending to the orbitofrontal cortex and gyrus rectus (cluster size: 843 voxels), the left primary motor and premotor cortices (422 voxels), the left anterior dorsolateral prefrontal cortex (395 voxels), and the right superior frontal sulcus (34 voxels) (Table 3 and Fig. 2). Lower local volume was also found in the right caudate nucleus, along the body (96 voxels) and the rostral portion of the head (34 voxels). No areas of gray matter volume were larger in iRBD patients compared to controls.

(Insert Fig. 2 about here)

(Inset Table 3 about here)

Subcortical shape analysis

The left pallidum showed significant shape contraction in iRBD patients versus controls (Fig. 3) (cluster size: 699 vertices). Closer investigation of between-group differences revealed substantial surface contraction on the external segment of the pallidum and significant (although more limited) contraction on the internal segment of the pallidum. No shape abnormalities were found in the caudate nucleus, putamen, or thalamus between the two groups.

(Insert Fig. 3 about here)

Subcortical volumetric analysis

All three factors (group, structure, and hemisphere) were significant as main effects. However, we found a significant interaction effect between structure and hemisphere ($F=45.86$, $p<0.001$) (i.e., independently of belonging to patient or control group): structures (putamen, caudate nucleus, and pallidum) had larger volume on the right than left side, except for the thalamus, which was significantly larger on the left than right side. We found no interaction between structure and group. We therefore investigated more thoroughly each structure for which iRBD patients had lower volume compared to controls. The results revealed one significant volumetric difference: iRBD patients had lower global volume in the right putamen compared to controls ($6022.9 < 6354.2 \text{ mm}^3$, $t=2.68$, $p=0.004$), corresponding to a 5.2% decrease in volume (Table 4 and Fig. 4).

(Insert Fig. 4 about here)

(Inset Table 4 about here)

Brainstem volumetric analysis

No significant decreases in normalized global volumes of brainstem structures were found in iRBD patients versus controls.

Correlation analyses

Clinical features

Partial correlation analyses, controlled for age and total intracranial volume, revealed that longer RBD duration since symptom onset was correlated with lower gray matter volume in 3 clusters. The first included a region extending from the frontal poles to the rostral anterior cingulate cortex (2925 voxels, $p=0.024$, peak voxel: -26, 46, 2), whereas the second and third were located in the caudal anterior cingulate cortex on the left (17 voxels, $p=0.049$, peak voxel: -10, 6, 40) and right side (177 voxels, $p=0.045$, peak voxel: 14, 18, 30). Lower age of RBD symptom onset was also associated with lower gray matter volume in the left frontal pole (318 voxels, $p=0.041$, peak voxel: -28, 46, 4). Longer disease duration also correlated significantly with cortical thinning in a wide cluster on the left side in the medial superior frontal (6366 vertices, peak vertex: -8, 47, 37) and the supramarginal cortex and precuneus (12346 vertices, peak vertex: -17, -39, 69). Higher phasic muscle activity during REM sleep correlated with surface contraction in the left caudate nucleus (110 vertices, $p<0.005$, peak vertex: -12, 24, 1) and with cortical thinning in the fusiform cortex (9507 vertices, peak vertex: -39, -49, -13).

Quantitative motor features

Slower finger tapping of the right hand was associated with cortical thinning in the right paracentral and superior parietal lobule cortices (5451 vertices, peak vertex: 36, -27, 61) (Fig. 5a). It also correlated with shape contraction in the left pallidum (2 clusters: 386 vertices, $p<0.05$, peak vertex: -23, 0, 0 and 59 vertices, $p<0.01$, peak vertex: -14, 7, -3), the right pallidum (828 vertices, $p<0.005$, peak vertex: 26, -8, 2),

and the right putamen (406 vertices, $p < 0.005$, peak vertex: 30, 6, 2) (Fig. 5b). Slower finger tapping of the left hand correlated with cortical thinning in the right postcentral and superior parietal lobule cortices (4040 vertices, peak vertex: 36, -27, 58) (Fig. 5c). We found that lower global volume of the right caudate nucleus correlated with higher UPDRS motor scores on the right side ($p = 0.017$). We also identified a correlation between higher UPDRS motor scores on the left side and higher local gray matter volume in the cerebellum (4057 voxels, $p = 0.02$, peak voxel: -12, -48, -50).

(Insert Fig. 5 about here)

3.5 Discussion

We investigated whether iRBD patients had gray matter abnormalities in cortical and subcortical structures involved in motor circuitry (i.e., frontal lobe regions, putamen, caudate nucleus, pallidum, thalamus, and brainstem) using cortical thickness, VBM, vertex-based shape, and subcortical and brainstem volumetric analyses. We found that iRBD patients had extensive cortical thinning in bilateral medial superior frontal, orbitofrontal, and anterior cingulate cortices, as well as in the dorsolateral primary motor cortex in the right hemisphere. iRBD patients also had decreased local volume in the frontal lobes and in the caudate nucleus, shape contraction and decreased global volume in the lentiform nucleus (i.e., putamen and pallidum). Moreover, we found that several clinical and impaired motor characteristics of iRBD correlated with anomalies of regions of the motor cortico-subcortical network. Taken together, these results show neuroanatomical abnormalities in the cortico-subcortical motor loop,

which are associated with several clinical and motor features that characterize iRBD patients.

It is well known that iRBD is a major risk factor for PD, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy, all of which are characterized by severe motor dysfunction (Postuma et al. 2013; Howell and Schenck 2015). The pattern of structural abnormalities we found in iRBD patients strongly overlaps with cortical and subcortical regions known to support motor abilities. This is in line with signs of subtle motor impairment seen in iRBD (Postuma et al. 2009a; Postuma et al. 2009b; Postuma et al. 2012a; Postuma et al. 2012b). We identified a pattern of extensive cortical abnormalities in the medial superior frontal, orbitofrontal, and anterior cingulate cortices that included the primary motor cortex and the supplementary motor area. These results are in line with our previously published findings (in a study that included 24 patients in the current study) of widespread cortical thinning and decreased volume in the prefrontal cortices in iRBD (Rahayel et al. 2015). Previous reports have also reported cortical thinning in PD in the frontal regions involved in motor function (Jubault et al. 2011; Zarei et al. 2013) and a recent meta-analysis of 11 functional MRI studies in PD found cortical motor regions among the regions with abnormal spontaneous neuronal activity (Pan et al. 2017). Abnormalities in the motor cortico-subcortical loop have also been reported in prodromal PD patients (asymptomatic LRRK2 mutation carriers) (Vilas et al. 2016), also suggesting that structural abnormalities in the motor cortico-subcortical loop may already be present before parkinsonism onset. However, gray matter abnormalities remain largely inconsistent in PD (Shao et al. 2015). This may be related to differential processing of imaging data (choice of software, smoothing extent, covariates, statistical analyses) and to variable clinical characteristics, perhaps reflecting different disease subtypes (Fereshtehnejad et al. 2015). Overexpression of the PD-related covariance pattern has also been reported in iRBD, with the pallidum and putamen showing increased metabolism and perfusion (Holtbernd et al. 2014). We

found shape and volume abnormalities in these same two regions. A specific RBD-related covariance pattern has also been reported (Wu et al. 2014), characterized by increased metabolic activity in regions in which we found decreased local volume and cortical thinning, namely the precentral gyrus, supplementary motor area, and the medial frontal gyrus. The physiopathological mechanisms underlying the convergence of abnormal glucose usage and structural abnormalities in iRBD remains elusive. Further studies using multimodal anatomical and functional neuroimaging techniques to investigate the interplay between metabolism/perfusion and structural abnormalities would be valuable. Moreover, within PD, those with concomitant RBD, despite having similar disease duration, motor impairment, and global cognition, have more severe cortical and subcortical gray matter abnormalities (Boucetta et al. 2016). Our findings are also in line with structural abnormalities reported in the medial frontal and anterior cingulate cortex in DLB and in the prodromal phase of DLB (Blanc et al. 2015; Blanc et al. 2016). We also showed that longer RBD duration and younger onset age were associated with lower volume and thickness in frontal and parietal lobe regions, as is seen in PD and DLB (Shao et al. 2015). This is of interest, as the risk for developing synucleinopathy in iRBD patients increases substantially with time (Schenk et al. 2013; Iranzo et al. 2014; Postuma et al. 2015b).

We also found a pattern of volume and shape abnormalities in subcortical structures in iRBD patients. Using VBM and structure-based volumetric analysis, we found lower volume in the right striatum (putamen and caudate nucleus) in iRBD, which is consistent with another study performed in 5 patients with iRBD (Ellmore et al. 2010). However, the majority of previous study that used VBM in iRBD patients did not report changes in the basal ganglia (Scherfler et al. 2011; Hanyu et al. 2012; Rahayel et al. 2015; Rolinski et al. 2016). Our findings of newly observed and more widespread abnormalities in iRBD patients may be due to the larger sample size and the differential processing of imaging data (choice of software, smoothing extent, covariates, statistical analyses). We also found abnormal surface contraction within

each segment of the left pallidum. The pallidum receives highly-convergent and topographically-organized projections from the dorsal striatum and acts as a hub inside the basal ganglia by virtue of its widespread projections to all other subcortical structures of the motor circuitry (Hegeman et al. 2016; Schwab et al. 2016). In PD, overactivation of the subthalamic nucleus projections to the internal segment of the pallidum results in a downstream excitation loss to the motor cortex that underlies motor disturbances typical of PD (Calabresi et al. 2014). Closer investigation also revealed that the external segment of the pallidum showed very extensive surface contraction in comparison to the internal segment, which had more limited changes. This is in line with findings that altered firing behavior in the external segment of the pallidum is a consistent electrophysiological signature of PD (Hegeman et al. 2016). The shape abnormalities in the pallidum are also consistent with what is reported in PD (Menke et al. 2014), although studies also reported inconsistent abnormalities in other subcortical structures including the putamen (Sterling et al. 2013; Garg et al. 2015; Nemmi et al. 2015; Caligiuri et al. 2016). Note that when using a less stringent threshold ($p < 0.05$ uncorrected), we found abnormal surface contraction in both putamina in regions that also overlap with the sensorimotor (posterior) territory of the putamen (Stoessl et al. 2014) (see Supplementary Material 2). A meta-analysis of functional data (positron emission tomography and functional MRI) reported that the putamen strongly coactivates with the primary motor, premotor, and prefrontal cortices (Postuma and Dagher 2006). These cortical areas had cortical thinning and lower local gray matter volume in our cohort of iRBD patients. Our results on volume and surface abnormalities also strongly concur with the independent component analysis deformation network recently identified in PD (Zeighami et al. 2015). In dementia with Lewy bodies, shape abnormalities have also been reported in the pallidum but versus PD patients with dementia only (Gazzina et al. 2016), whereas multiple system atrophy was accompanied by shape contraction in the caudate nucleus (Lee et al. 2016). Our report of subcortical structural impairments are also consistent with abnormal dopamine reuptake (Albin et al. 2000; Eisensehr et al. 2000;

Iranzo et al. 2010, 2011), increased perfusion to both putamina (Mazza et al. 2006; Vendette et al. 2011), and altered functional connectivity in the basal ganglia in iRBD patients (Ellmore et al. 2013; Rolinski et al. 2016). We did not find any volume abnormalities in brainstem volume using whole-brain and global subregional volumetry. Whereas decreased local gray matter volume in the brainstem has been reported in iRBD patients (Hanyu et al. 2011), others did not find such abnormalities using VBM (Scherfler et al. 2011; Rahayel et al. 2015; Rolinski et al. 2016). However, studies using other neuroimaging techniques (neuromelanin-sensitive and diffusion tensor imaging) have found brainstem anatomical abnormalities in iRBD (Unger et al. 2010; Scherfler et al. 2011; Ehrminger et al. 2016). Further studies should investigate abnormalities of specific brainstem nuclei in iRBD by using more sensitive imaging sequences to better characterize tissue parameter changes.

Our results also suggest that motor dysfunctions in iRBD patients relate to structural changes in motor cortico-subcortical structures from both hemispheres. Alternate finger tapping performance for the right hand correlated with shape contraction in both segments of the left pallidum as well as in the right pallidum and putamen. Slower tapping performance also correlated with contralateral and ipsilateral thinning of the paracentral, postcentral, and superior parietal lobule cortices. Motor abnormalities in iRBD were associated with lower finger tapping performance >5 years prior to synucleinopathy diagnosis (Postuma et al. 2012a). We suggest that several of the cortical and subcortical structural abnormalities we identified in this study may combine to impair normal functioning of the non-mirror transformation network during unilateral motor tasks. Indeed, when performing a unilateral motor task (e.g., finger tapping), a default bilateral mirror movement emerges, and the non-mirror transformation network acts by remodeling the motor output into a lateralized unilateral movement (Beaulé et al. 2012). This network is thought to rely on the supplementary motor area, the premotor and motor cortices, and the basal ganglia (Wu et al. 2015), all of which were structurally impaired in this study. Our observed

correlation between ipsilateral structural abnormalities and motor tasks may thus be the result of diminished transcallosal inhibitory interhemispheric interactions. This has been reported in PD (Cincotta et al. 2006) and is in line with numerous evidence of increased functional connections in PD in motor cortical and subcortical regions ipsilateral to the active hand during a motor task (Wu et al. 2015), of diadochokinetic tasks in PD recruiting regions usually involved in more complex motor tasks (Lewis et al. 2011), and of reduced coactivation within the basal ganglia network in iRBD (Rolinski et al. 2016). Moreover, complex reorganization during motor tasks has recently been observed in untreated PD, with stronger connectivity between the putamen and the cerebellum being associated with better motor performance, suggesting a successful compensatory mechanism (Simioni et al. 2016). On the other hand, stronger connectivity between the putamen and primary motor cortex correlated with worse motor performance and suggested a pathological, maladaptive process (Simioni et al. 2016). We also found correlations with clinical variables but these should be treated with caution as these were not corrected for multiple comparisons, and thus remain exploratory. We also showed that greater phasic muscle activity during REM sleep correlated with abnormal surface of the caudate nucleus. This is in line with findings of increased tonic activity during REM sleep at baseline that predicted conversion towards Parkinson's disease (Postuma et al. 2010). Although the nigrostriatal dopaminergic system does not seem directly related to the pathophysiology of muscle atonia loss (Arnulf 2012), nigro-caudate dopaminergic deafferentation has been proposed as a marker of the presence of RBD in PD patients (Arnaldi et al. 2015). Moreover, indirect routes may link the basal ganglia output nuclei to brainstem nuclei such as the pedunculopontine tegmental nucleus which in turn may directly and/or indirectly act upon pontomedullary reticulospinal tracts involved in REM sleep muscle atonia (Rye 1997, 2004; Nelson and Kreitzer 2014). Interestingly, we also found significant correlations between REM sleep muscle atonia loss and lower finger tapping performance (see Supplementary Material 3), supporting an interplay that links impaired motor performance, motor impairment

during sleep, and structural abnormalities. Greater phasic activity during REM sleep also correlated with thinning in the fusiform cortex. Thickness of the fusiform cortex was reported as abnormally thin in iRBD patients (Rahayel et al. 2015) but its involvement in phasic muscle activity during REM sleep in iRBD remains a matter of investigation. Moreover, higher UPDRS motor scores were associated with higher local gray matter volume in the cerebellum, in line with abnormalities previously reported in relation to motor impairment in PD (Wu and Hallett 2013) with abnormal cerebellar volume in iRBD patients (Hanyu et al. 2012), and with increased glucose metabolism in the cerebellum in PD (Holtbernd et al. 2014). However, the neuropathophysiological mechanisms of abnormal motor performance in iRBD remain highly putative because our study was limited to an examination of correlations between tasks and structural abnormalities.

In conclusion, we found gray matter abnormalities in iRBD patients in structures of the motor cortico-subcortical loop, namely the striatum (reduced local and global volume), pallidum (shape contraction), and motor cortical regions (cortical thinning and reduced volume). Abnormal motor performance, REM sleep muscle dysfunction, and RBD disease duration were related to gray matter impairment in cortical and subcortical regions. Future neuroimaging studies in iRBD patients could directly examine brain activation during motor tasks. They could also investigate whether diffusion measures differ between iRBD patients and controls along tracts that depart from our pattern of surface and volume abnormalities. Follow-up of these iRBD patients would identify whether certain patterns of surface and volume abnormalities can be used as preclinical markers to predict the onset of PD or dementia with Lewy bodies.

3.6 References

- Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Wernette K, Frey KA, Aldrich MS. 2000. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 55:1410-1412.
- American Academy of Sleep Medicine. 2005. The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. 2000. Diagnostic criteria from DSM-IV-TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Arnaldi D, De Carli F, Picco A, Ferrara M, Accardo J, Bossert I, Famà F, Girtler N, Morbelli S, Sambuceti G, Nobili F. 2015. Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder?. *Neurobiol Aging* 36:3300-3305.
- Arnulf I. 2012. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord* 27:677-689.
- Barnes J, Ridgway GR, Bartlett J, Henley SM, Lehmann M, Hobbs N, Clarkson MJ, MacManus DG, Ourselin S, Fox NC. 2010. Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance? *Neuroimage* 53:1244-1255.
- Beaulé V, Tremblay S, Théoret H. 2012. Interhemispheric control of unilateral movement. *Neural Plast* 2012:627816.
- Bender R, Lange S. 2001. Adjusting for multiple testing-when and how?. *J Clin Epidemiol* 54:343-349.
- Blanc F, Colloby SJ, Philippi N, De Pétigny X, Jung B, Demuynck C, Philipps C, Anthony P, Thomas A, Bing F, Lamy J, Martin-Hunyadi C, O'Brien JT, Cretin B, McKeith I, Armspach JP, Taylor JP. 2015. Cortical thickness in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: A comparison of prodromal and dementia stages. *PLoS One* 10:e0127396.
- Blanc F, Colloby SJ, Cretin B, De Sousa PL, Demuynck C, O'Brien JT, Martin-Hunyadi C, McKeith I, Philippi N, Taylor JP. 2016. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 8:31.
- Boucetta S, Salimi A, Dadar M, Jones BE, Collins DL, Dang-Vu TT. 2016. Structural brain alterations associated with rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sci Rep* 6:26782.
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. 2014. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci* 17:1022-1030.
- Caligiuri ME, Nistico R, Arabia G, Morelli M, Novellino F, Salsone M, Barbagallo G, Lupo A, Cascini GL, Galea D, Cherubini A, Quattrone A. 2016. Alterations of putaminal shape in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 31:676-683.

- Cincotta M, Borgheresi A, Balestrieri F, Giovannelli F, Ragazzoni A, Vanni P, Benvenuti F, Zaccara G, Ziemann U. 2006. Mechanisms underlying mirror movements in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord* 21:1019-1025.
- Dale AM, Sereno MI. 1993. Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *J Cogn Neurosci* 5:162-176.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9:179-194.
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31:968-980.
- Desrosiers J, Hébert R, Bravo G, Dutil E. 1995. The Purdue Pegboard Test: normative data for people aged 60 and over. *Disabil Rehabil* 17:217-224.
- Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, Garcia-Lorenzo D, Leu-Semenescu S, Vidailhet M, Lehericy S, Arnulf I. 2016. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain* 139(Pt 4):1180-1188.
- Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. 2000. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 123 (Pt 6):1155-1160.
- Ellmore TM, Hood AJ, Castriotta RJ, Stimming EF, Bick RJ, Schiess MC. 2010. Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients. *Parkinsonism Relat Disord* 16:645-649.
- Ellmore TM, Castriotta RJ, Hendley KL, Aalbers BM, Furr-Stimming E, Hood AJ, Suescun J, Beurlot MR, Hendley RT, Schiess MC. 2013. Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep* 36:1885-1892.
- Fahn S, & Elton, R. 1987. Members of the UPDRS Development Committee. In. *Recent developments in Parkinson's disease*, Vol 2 Florham Park, NJ: p 153-163.
- Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. 2015. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol* 72:863-873.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. 1999a. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 9:195-207.
- Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. 1999b. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 8:272-284.
- Fischl B, Dale AM. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11050-11055.

- Fischl B, Liu A, Dale AM. 2001. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging* 20:70-80.
- Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33:341-355.
- Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, Dale AM. 2004a. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 23 Suppl 1:S69-84.
- Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. 2004b. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 14:11-22.
- Garg A, Appel-Cresswell S, Popuri K, McKeown MJ, Beg MF. 2015. Morphological alterations in the caudate, putamen, pallidum, and thalamus in Parkinson's disease. *Front Neurosci* 9:101.
- Gazzina S, Premi E, Turrone R, Acosta-Cabronero J, Rizzetti MC, Cotelli MS, Gasparotti R, Padovani A, Borroni B. 2016. Subcortical matter in the alpha-synucleinopathies spectrum: an MRI pilot study. *J Neurol*.
- Gibb WR, Lees AJ. 1988. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:745-752.
- Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, Busa E, Pacheco J, Albert M, Killiany R, Maguire P, Rosas D, Makris N, Dale A, Dickerson B, Fischl B. 2006. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 32:180-194.
- Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, Kanetaka H, Nakamura M, Miyamoto T, Sasai T, Iwamoto T. 2012. Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 18:136-139.
- Hegeman DJ, Hong ES, Hernandez VM, Chan CS. 2016. The external globus pallidus: progress and perspectives. *Eur J Neurosci* 43:1239-1265.
- Holtbernd F, Gagnon JF, Postuma RB, Ma Y, Tang CC, Feigin A, Dhawan V, Vendette M, Soucy JP, Eidelberg D, Montplaisir J. 2014. Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 82:620-627.
- Howell MJ, Schenck CH. 2015. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol* 72:707-712.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. 2007. *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine.
- Iglesias JE, Van Leemput K, Bhatt P, Casillas C, Dutt S, Schuff N, Truran-Sacrey D, Boxer A, Fischl B. 2015. Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI. *Neuroimage* 113:184-195.

- Iranzo A, Lomena F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavia J, Gallego J, Seppi K, Hög B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J, Sleep Innsbruck Barcelona g. 2010. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 9:1070-1077.
- Iranzo A, Valldeoriola F, Lomena F, Molinuevo JL, Serradell M, Salamero M, Cot A, Ros D, Pavia J, Santamaria J, Tolosa E. 2011. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 10:797-805.
- Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Gelpi E, Vilaseca I, Sanchez-Valle R, Llado A, Gaig C, Santamaria J. 2014. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 9:e89741.
- Jenkinson M, Smith S. 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 5:143-156.
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 17:825-841.
- Jenkinson M, Pechaud, M., & Smith, S. 2005. BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. In. Eleventh Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping.
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. 2012. Fsl. *Neuroimage* 62:782-790.
- Jubault T, Gagnon JF, Karama S, Ptito A, Lafontaine AL, Evans AC, Monchi O. 2011. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *Neuroimage* 55:462-467.
- Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B. 2003. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:878-888.
- Lee MJ, Shin JH, Seoung JK, Lee JH, Yoon U, Oh JH, Jung DS, Kim EJ. 2016. Cognitive impairments associated with morphological changes in cortical and subcortical structures in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Eur J Neurol* 23:92-100.
- Lewis MM, Du G, Sen S, Kawaguchi A, Truong Y, Lee S, Mailman RB, Huang X. 2011. Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease. *Neuroscience* 177:230-239.
- Mak E, Bergsland N, Dwyer MG, Zivadinov R, Kandiah N. 2014. Subcortical atrophy is associated with cognitive impairment in mild Parkinson disease: a combined investigation of volumetric changes, cortical thickness, and vertex-based shape analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:2257-2264.

- Mazza S, Soucy JP, Gravel P, Michaud M, Postuma R, Massicotte-Marquez J, Décary A, Montplaisir J. 2006. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 67:1618-1622.
- McKeown MJ, Uthama A, Abugharbieh R, Palmer S, Lewis M, Huang X. 2008. Shape (but not volume) changes in the thalami in Parkinson disease. *BMC Neurol* 8:8.
- Menke RA, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, Hu M. 2014. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 35:1681-1690.
- Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, Postuma RB, Dauvilliers Y, Desautels A, Rompré S, Paquet J. 2010. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 25:2044-2051.
- Nelson AB, Kreitzer AC. 2014. Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annu Rev Neurosci* 37:117-135.
- Nemmi F, Sabatini U, Rascol O, Peran P. 2015. Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: insight from shape analysis. *Neurobiol Aging* 36:424-433.
- Nichols TE, Holmes AP. 2002. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 15:1-25.
- Nutt JG, Lea ES, Van Houten L, Schuff RA, Sexton GJ. 2000. Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Mov Disord* 15:843-849.
- Pan P, Zhang Y, Liu Y, Zhang H, Guan D, Xu Y. 2017. Abnormalities of regional brain function in Parkinson's disease: a meta-analysis of resting state functional magnetic resonance imaging studies. *Sci Rep* 7:40469.
- Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. 2011. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 56:907-922.
- Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti MJ, Compta Y, Junqué C, Bargallo N, Tolosa E. 2012. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp* 33:2521-2534.
- Podsiadlo D, Richardson S. 1991. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39:142-148.
- Popescu V, Battaglini M, Hoogstrate WS, Verfaillie SC, Sluimer IC, van Schijndel RA, van Dijk BW, Cover KS, Knol DL, Jenkinson M, Barkhof F, de Stefano N, Vrenken H, Group MS. 2012. Optimizing parameter choice for FSL-Brain Extraction Tool (BET) on 3D T1 images in multiple sclerosis. *Neuroimage* 61:1484-1494.
- Postuma RB, Dagher A. 2006. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb Cortex* 16:1508-1521.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. 2009a. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain* 132:3298-3307.

- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. 2009b. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72:1296-1300.
- Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. 2010. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology* 74:239-244.
- Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. 2012a. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain* 135:1860-1870.
- Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. 2012b. REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 46:553-558.
- Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. 2013. Rapid eye movement sleep behavior disorder as a biomarker for neurodegeneration: the past 10 years. *Sleep Med* 14:763-767.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. 2015a. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1591-1601.
- Postuma RB, Iranzo A, Hogg B, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Manni R, Miyamoto T, Oertel W, Dauvilliers Y, Ju YE, Puligheddu M, Sonka K, Pelletier A, Santamaria J, Frauscher B, Leu-Semenescu S, Zucconi M, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger MM, Carlander B, Fantini ML, Montplaisir JY. 2015b. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 77:830-839.
- Rahayel S, Montplaisir J, Monchi O, Bedetti C, Postuma RB, Brambati S, Carrier J, Joubert S, Latreille V, Jubault T, Gagnon JF. 2015. Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 30:680-687.
- Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 61:1402-1418.
- Rolinski M, Griffanti L, Piccini P, Roussakis AA, Szewczyk-Krolikowski K, Menke RA, Quinnell T, Zaiwalla Z, Klein JC, Mackay CE, Hu MT. 2016. Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain* 139:2224-2234.
- Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, van der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B. 2002. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 58:695-701.
- Rye DB. 1997. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 20:757-788.
- Rye DB. 2004. The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 63:S2-7.
- Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B. 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 14:721-730.

- Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. 2013. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* 14:744-748.
- Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, Iranzo A, Gschliesser V, Seppi K, Santamaria J, Tolosa E, Höggl B, Poewe W, Group S. 2011. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol* 69:400-407.
- Schwab BC, van Wezel RJ, van Gils SA. 2016. Sparse pallidal connections shape synchrony in a network model of the basal ganglia. *Eur J Neurosci*.
- Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B. 2004. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 22:1060-1075.
- Ségonne F, Pacheco J, Fischl B. 2007. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging* 26:518-529.
- Shao N, Yang J, Shang H. 2015. Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Neurosci Lett* 587:79-86.
- Simioni AC, Dagher A, Fellows LK. 2016. Compensatory striatal-cerebellar connectivity in mild-moderate Parkinson's disease. *Neuroimage Clin* 10:54-62.
- Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. 1998. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 17:87-97.
- Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. 2001. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr* 25:466-475.
- Smith SM. 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 17:143-155.
- Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, De Stefano N. 2002. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 17:479-489.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1:S208-219.
- Smith SM, Nichols TE. 2009. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 44:83-98.
- Sterling NW, Du G, Lewis MM, Dimaio C, Kong L, Eslinger PJ, Styner M, Huang X. 2013. Striatal shape in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 34:2510-2516.
- Stoessl AJ, Lehericy S, Strafella AP. 2014. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet* 384:532-544.
- Unger MM, Belke M, Menzler K, Heverhagen JT, Keil B, Stiasny-Kolster K, Rosenow F, Diederich NJ, Mayer G, Möller JC, Oertel WH, Knake S. 2010.

Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 33:767-773.

Vendette M, Gagnon JF, Soucy JP, Gosselin N, Postuma RB, Tuineag M, Godin I, Montplaisir J. 2011. Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 26:1717-1724.

Vilas D, Segura B, Baggio HC, Pont-Sunyer C, Compta Y, Valldeoriola F, Jose Martí M, Quintana M, Bayes A, Hernandez-Vara J, Calopa M, Aguilar M, Junqué C, Tolosa E, and the Barcelona LSG. 2016. Nigral and striatal connectivity alterations in asymptomatic LRRK2 mutation carriers: A magnetic resonance imaging study. *Mov Disord* 31:1820-1828.

Wu P, Yu H, Peng S, Dauvilliers Y, Wang J, Ge J, Zhang H, Eidelberg D, Ma Y, Zuo C. 2014. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain* 137:1322-1328.

Wu T, Hallett M. 2013. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain* 136:696-709.

Wu T, Hou Y, Hallett M, Zhang J, Chan P. 2015. Lateralization of brain activity pattern during unilateral movement in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 36:1878-1891.

Zarei M, Ibarretxe-Bilbao N, Compta Y, Hough M, Junqué C, Bargallo N, Tolosa E, Martí MJ. 2013. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:875-881.

Zeighami Y, Ulla M, Iturria-Medina Y, Dadar M, Zhang Y, Larcher KM, Fonov V, Evans AC, Collins DL, Dagher A. 2015. Network structure of brain atrophy in de novo Parkinson's disease. *Elife* 4.

Zhang Y, Brady M, Smith S. 2001. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 20:45-57.

Tableau 3.1. Demographic, clinical, and motor characteristics of participants

Variables	iRBD patients (n=41)	Controls (n=41)	p value
Age, yrs	65.2 (6.4)	63.4 (9.0)	ns
Sex (M/F), % men	33/8 (80)	26/15 (63)	ns
Education, yrs	13.0 (3.6)	14.3 (3.8)	ns
Handedness, % right-hander	95	98	ns
RBD duration since symptom onset, yrs	12.0 (12.7)	-	-
RBD duration since PSG diagnosis, yrs	1.4 (2.3)	-	-
Tonic motor activity during REM sleep, %	43.1 (27.9)	-	-
Phasic motor activity during REM sleep, %	36.2 (13.8)	-	-
Antidepressant use, %	26.8	-	-
Benzodiazepine use, %	31.7	-	-
UPDRS-III, total	3.9 ± 3.3	-	-
UPDRS-III, left	1.5 ± 1.6	-	-
UPDRS-III, right	1.6 ± 1.9	-	-
Alternate tap test, left	176.1 ± 31.9	-	-
Alternate tap test, right	198.8 ± 36.1	-	-
Alternate tap test, both hands	187.4 ± 32.3	-	-
Purdue Pegboard, 30 s, left	11.4 ± 1.9	-	-
Purdue Pegboard, 30 s, right	11.7 ± 1.9	-	-
Purdue Pegboard, 30 s, both hands	11.6 ± 1.5	-	-
Timed up-and-go (seconds)	6.3 ± 0.8	-	-

Data are shown as mean (standard deviation) unless otherwise noted.

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; ns = not significant; PSG = polysomnography; REM = rapid eye movement; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III.

Tableau 3.2. Results of cortical thickness analysis

Brain regions with cortical thinning in iRBD	Hemisphere	Cluster size, mm ²	Number of vertices	Talairach coordinates			-log10 p value
				x	y	z	
Medial superior frontal cortex, orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and dorsolateral primary motor cortex	Right	6637.83	13093	31.2	54.1	-9.6	4.439
Medial superior frontal cortex, orbitofrontal cortex, and anterior cingulate cortex	Left	6256.19	11529	-12.3	47.8	4.0	4.225

Results are significant at $p < 0.05$ (using a Monte Carlo simulation approach), with age, gender, and education used as covariates.

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.

Tableau 3.3. Results of voxel-based morphometry analysis

Brain regions with reduced gray matter volume in iRBD	Hemisphere	Cluster size, mm ³	t value	MNI152 coordinates		
				x	y	z
Anterior cingulate cortex ^a	Left/Right	843	3.64	8	34	-14
Middle frontal gyrus, primary motor and premotor cortices	Left	422	3.63	-44	6	60
Middle frontal gyrus, anterior dorsolateral prefrontal cortex	Left	395	3.57	-26	34	24
Caudate nucleus, body	Right	96	3.48	18	18	26
Caudate nucleus, head	Right	34	3.48	14	30	-6
Superior frontal sulcus	Right	34	3.54	20	24	34

Results are significant at $p < 0.05$ (corrected for multiple comparisons for family-wise error), with total intracranial volume and age used as covariates.

^aNote that although the coordinates for the peak t score indicate locations in the right hemisphere, the cluster spreads across both the left and right hemispheres (see Fig. 2).

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.

Tableau 3.4. Comparison of hypothesis-driven volumetric analysis of motor subcortical structures between patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and controls

Hemisphere	Structure	Mean normalized volume in iRBD patients	Mean normalized volume in controls	t value	p value
Left	Putamen	5905.2 (607.0)	6193.1 (588.6)	2.18	0.016
	Caudate nucleus	4049.9 (423.4)	4211.6 (376.4)	1.83	0.036
	Pallidum	2229.8 (275.4)	2390.7 (343.4)	2.34	0.011
	Thalamus	9958.7 (850.7)	10104.3 (755.5)	0.82	0.208
Right	Putamen	6022.9 (608.2)	6354.2 (507.4)	2.68	0.004^a
	Caudate nucleus	4256.1 (434.1)	4389.8 (436.5)	1.39	0.084
	Pallidum	2456.4 (368.7)	2388.3 (269.4)	0.96	0.171
	Thalamus	9714.1 (808.2)	9832.4 (813.3)	0.66	0.255

Mean volumes are given in mm³ (standard deviation).

^aSignificant between-group comparisons under Bonferroni-corrected threshold of $p < 0.00625$.

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.

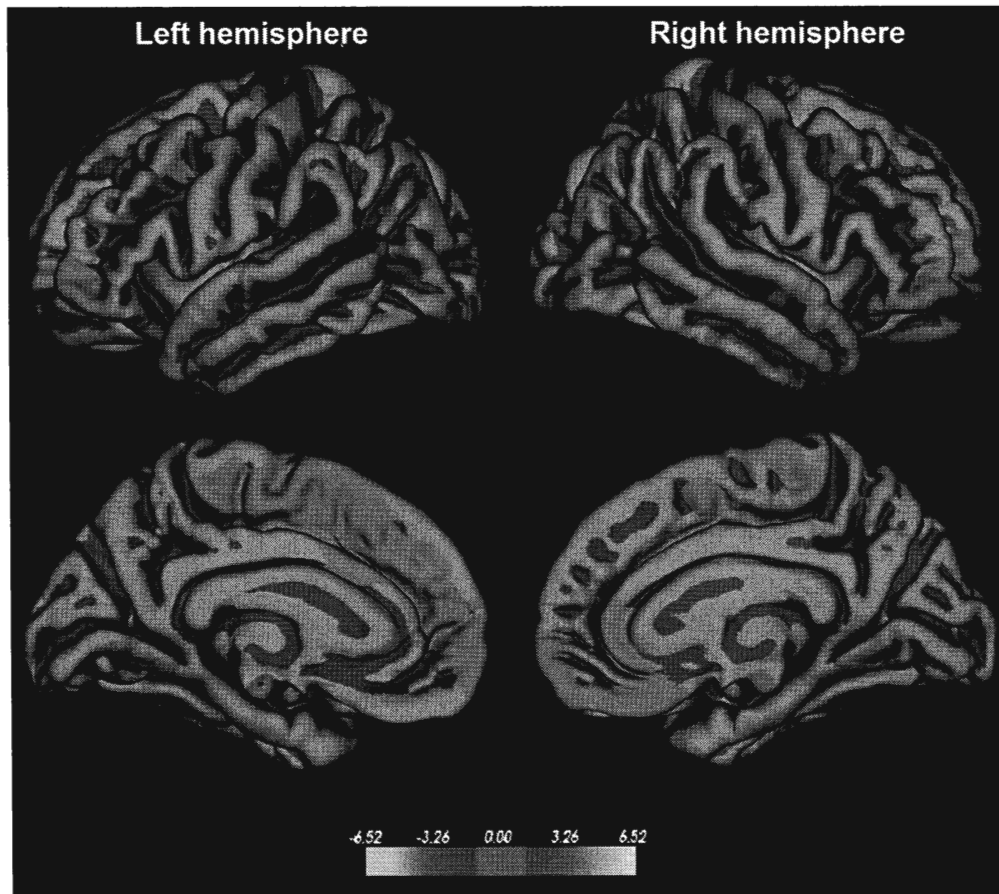


Figure 3.1. Cortical thinning in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

Cortical thickness abnormalities in iRBD patients are found in bilateral medial superior frontal, orbitofrontal, and anterior cingulate cortices, as well as in the dorsolateral primary motor cortex in the right hemisphere. The color bar indicates the logarithmic scale of p values ($-\log_{10}$) for between-group differences in cortical thickness, with red-yellow areas representing significant thinning in iRBD patients versus controls (corrected with a Monte-Carlo simulation using a p value set at <0.05).

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.

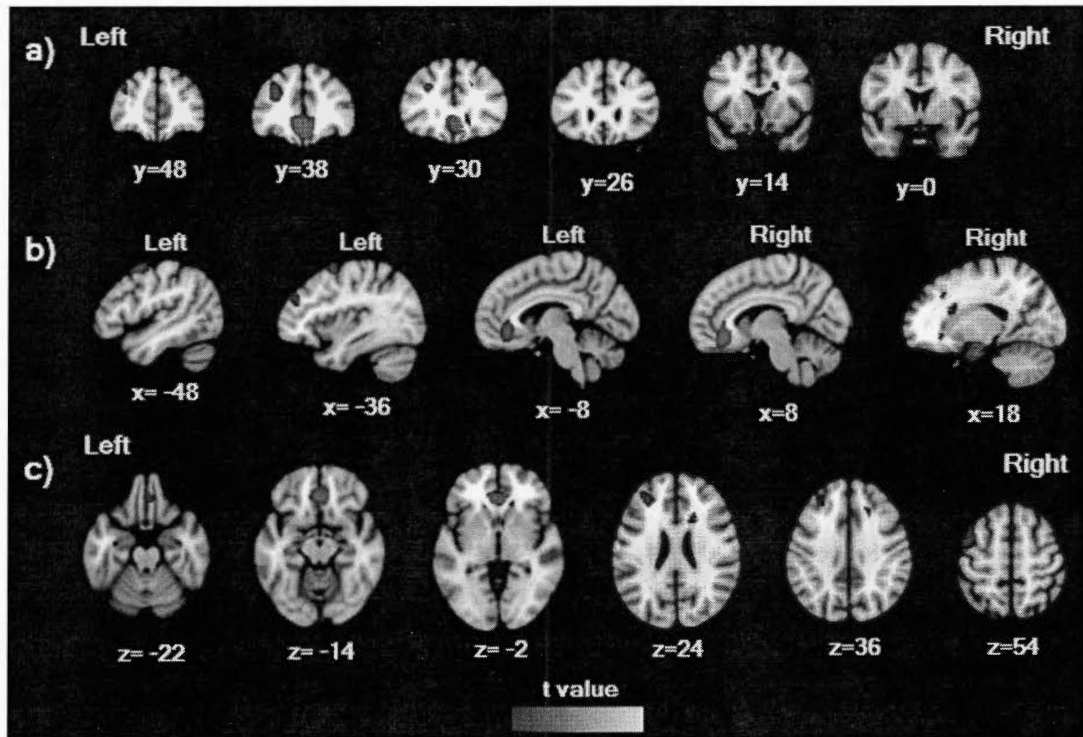


Figure 3.2. Lower local gray matter volume in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

Lower local volume was found in iRBD patients in the bilateral frontal lobes and the right caudate nucleus. The images represent the brain in the (a) coronal plane (anterior to posterior), (b) the sagittal plane (left to right), and (c) the axial plane (inferior to superior). The color bar represents between-group differences in t values. Coordinates are reported as MNI152 space coordinates and results are superimposed on the MNI152 T1 2-mm brain template.

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; MNI = Montreal Neurological Institute.

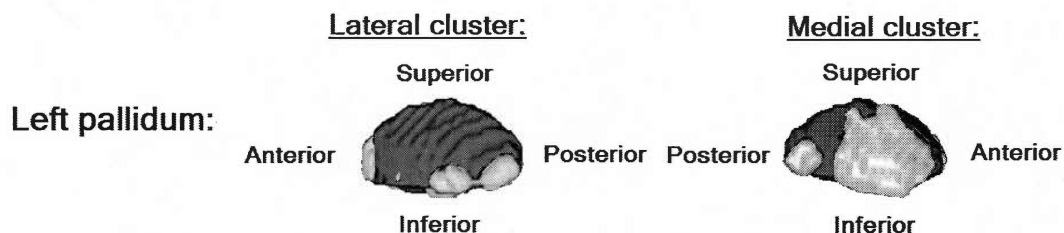


Figure 3.3. Shape abnormalities in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder in subcortical structures involved in motor cortico-subcortical loop

Shape abnormalities in iRBD patients in the left pallidum as seen laterally and medially. The cluster represents abnormal shape displacement towards the inside (i.e., atrophy) (cluster size: 699 vertices; F value: 11.1; peak vertex (MNI coordinates x, y, z): -21, -13, 2).

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; MNI = Montreal Neurological Institute.

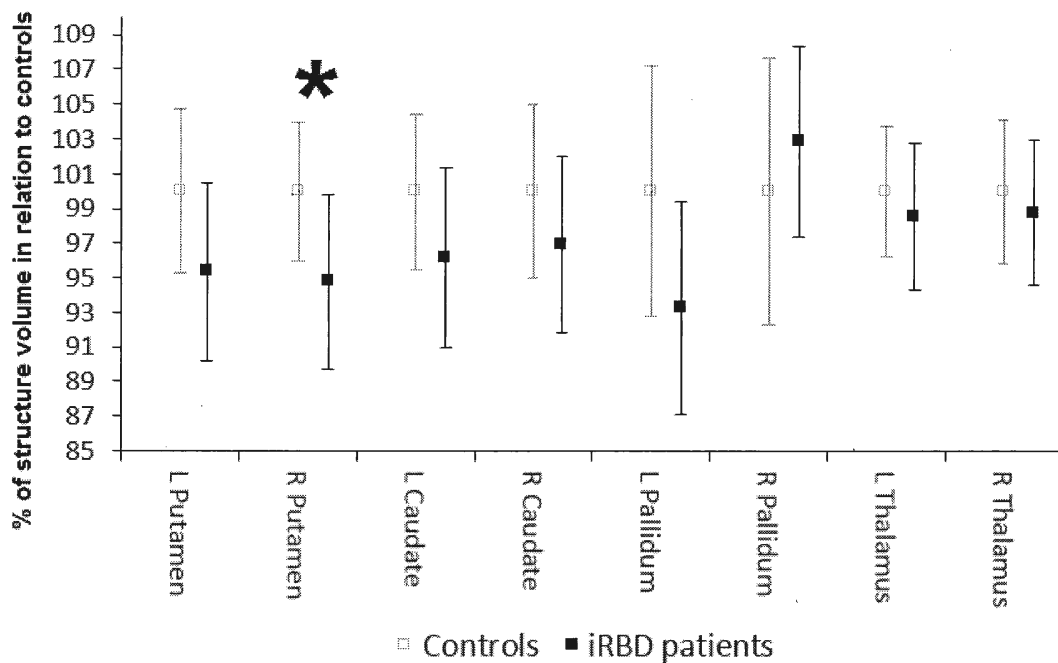
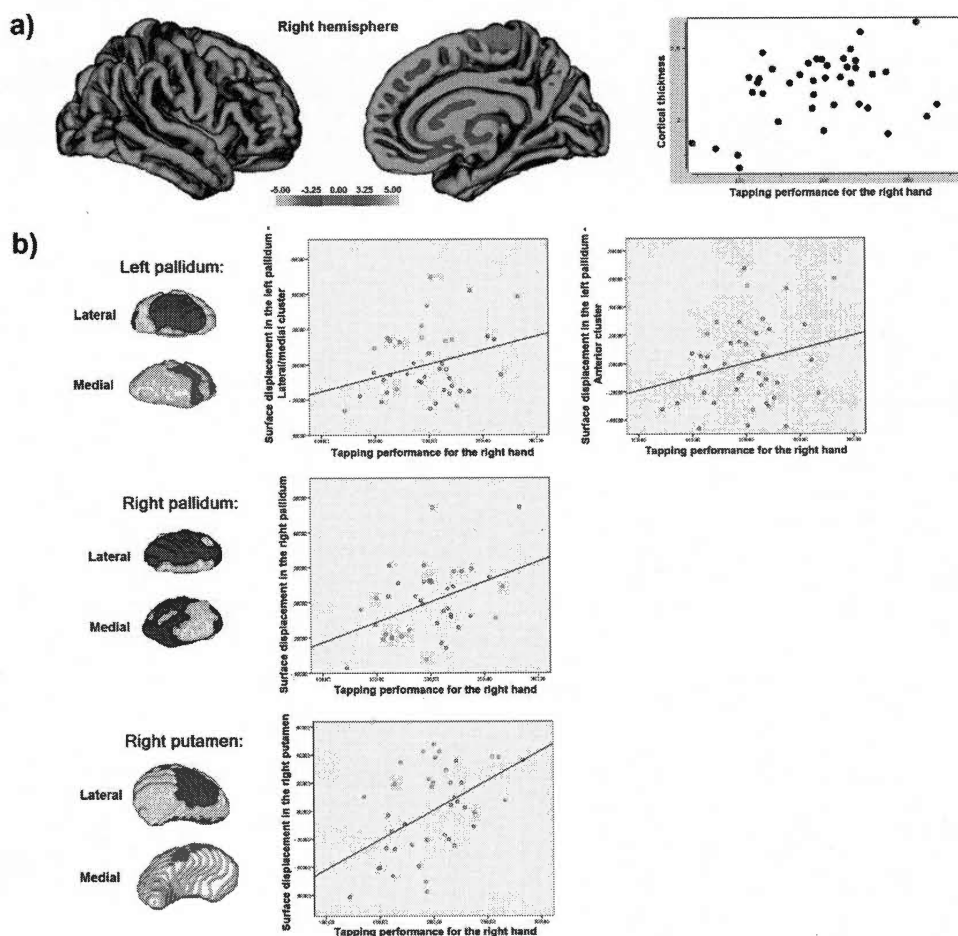


Figure 3.4. Between-group differences in global volume of subcortical structures involved in motor cortico-subcortical loop in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder versus controls

Relationship between global volume of subcortical structures in terms of structure volume percentage in controls fixed at 100% in iRBD patients. Error bars represent standard deviation. Volume difference (marked with an asterisk) was found in the right putamen in iRBD patients versus controls ($6022.9 < 6354.2 \text{ mm}^3$, $t=2.68$, $p=0.004$).

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; L = left; R = right.

Finger tapping performance for the right hand



Finger tapping performance for the left hand

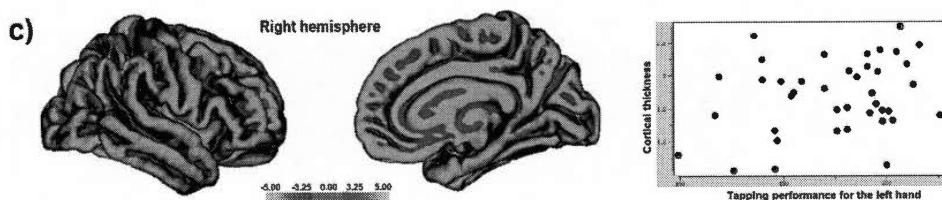


Figure 3.5. Results of correlational analyses between structural metrics and Alternate finger tapping test scores in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

Lower finger tapping performance in iRBD patients was associated for the right hand with **(a)** cortical thinning in the right paracentral and superior parietal lobule cortices and **(b)** shape contraction in the left and right pallidi and the right putamen. Finger tapping performance for the left hand correlated with **(c)** cortical thinning in the right postcentral and superior parietal lobule cortices. Cortical thickness and shape results are corrected for multiple comparisons using respectively Monte-Carlo simulation approach and FWE-corrected TFCE approach, with p value set at <0.05 . The color bar for cortical thickness correlations indicates the logarithmic scale of p values ($-\log_{10}$), with red-yellow areas representing significant positive association in iRBD patients.

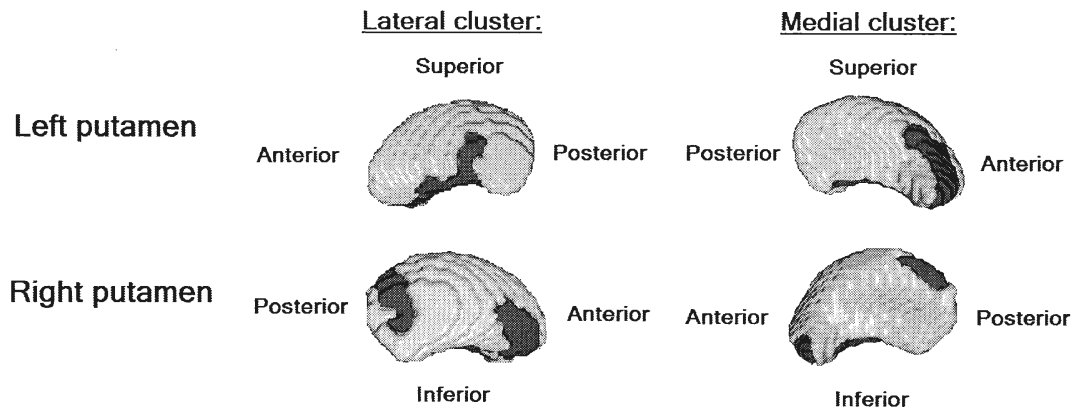
FWE = family wise error; iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; TFCE = threshold-free cluster enhancement.

Matériel supplémentaire 3.1. Polysomnographic characteristics of iRBD patients

Variables	iRBD patients
Total sleep time, min	383.8 (63.5)
Sleep efficiency, %	81.9 (10.8)
Sleep onset latency, min	19.4 (14.7)
Stage 1 sleep, %	11.8 (6.0)
Stage 2 sleep, %	62.0 (11.9)
Slow-wave sleep, %	6.8 (9.6)
REM sleep, %	19.4 (8.6)

Data are shown as mean (standard deviation).

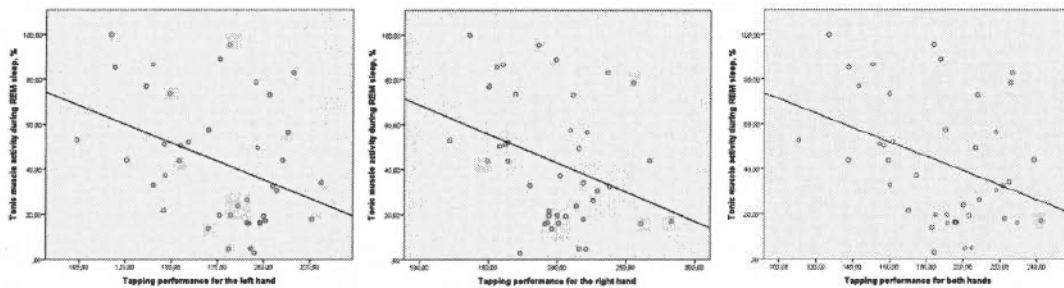
iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; REM = rapid eye movement.



Matériel supplémentaire 3.2. Shape abnormalities in patients with iRBD in subcortical structures involved in motor cortico-subcortical loop using more liberal significance threshold ($p < 0.05$ uncorrected for multiple comparisons)

Shape abnormalities in iRBD patients in the left and right putamina as seen laterally and medially, under a statistical threshold of $p < 0.027$ uncorrected for multiple comparisons. The cluster in the left putamen represents abnormal shape displacement towards the inside (i.e., atrophy) [cluster size: 590 vertices; F value: 9.6; peak vertex (MNI coordinates x, y, z): -18, 15, -5] ($p < 0.015$). Clusters in the right putamen also represents shape atrophy and were found in its lateral anterior portion (size: 309 vertices; F value: 8.7; peak vertex: 13, 10, -9) ($p < 0.024$), lateral posterior portion (size: 204 vertices; F value: 8.6; peak vertex: 28, -15, 9) ($p < 0.027$), and medial inferior portion (size: 90 vertices; F value: 6.6; peak vertex: 24, 2, -8) ($p < 0.017$). Significant results found using a corrected threshold are presented in the main manuscript.

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; MNI = Montreal Neurological Institute.



Matériel supplémentaire 3.3. Correlations between motor abnormalities during REM sleep and impaired motor performance in patients with iRBD

Scatter plots showing that higher percentage of tonic muscle activity during REM sleep in iRBD patients is significantly associated with poorer performance on the Alternate Tap Test for the left hand (left figure, $r=-0.377$, $p=0.015$), right hand (middle figure, $r=-0.333$, $p=0.034$), and both hands (right figure, $r=-0.372$, $p=0.017$).

REM = rapid eye movement; iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.

CHAPITRE IV

ARTICLE 3. CORTICAL AND SUBCORTICAL GRAY MATTER BASES OF
COGNITIVE DEFICITS IN REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

CORTICAL AND SUBCORTICAL GRAY MATTER BASES OF COGNITIVE DEFICITS IN REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

Shady Rahayel, BSc;^{1,2} Ronald B. Postuma, MD, MSc;^{1,3} Jacques Montplaisir, MD, PhD;^{1,4} Daphné Génier Marchand, BSc;^{1,2} Frédérique Escudier, PhD;^{5,6} Malo Gaubert, MSc;^{1,2} Pierre-Alexandre Bourgooin, BSc;^{1,2} Julie Carrier, PhD;^{1,5,6} Oury Monchi, PhD;^{3,5,7,8} Sven Joubert, PhD;^{5,6} Frédéric Blanc, MD, PhD, HdR;^{9,10,11} Jean-François Gagnon, PhD^{1,2,5}

- (1) Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (2) Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (3) Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada
- (4) Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (5) Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (6) Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (7) Department of Radiology, Radio-Oncology, and Nuclear Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (8) Departments of Clinical Neurosciences, Radiology, and Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada
- (9) Université de Strasbourg and CNRS, ICube UMR 7357 and FMTS (Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg), team IMIS, Strasbourg, France
- (10) Saint François Day Hospital, Department of Geriatrics, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
- (11) Memory Resources and Research Centre (CM2R), Departments of Geriatrics and Neurology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Number of characters in the **title (max: 96 characters)**: 95 characters

Number of words in the **Abstract (max: 250 words)**: 234 words

Number of words in the **Introduction (max: 250 words)**: 226 words

Number of words in the **main text (max: 4500 words)**: 3673 words

Number of references (**max: 50 references**): 50 references

Number of **display items (max: 7 figures and/or tables)**: 7 display items

Number of **Supplemental Data**: 1 (table e-1)

4.1 Abstract

Objective: To investigate cortical and subcortical gray matter abnormalities underlying cognitive impairment in patients with REM sleep behavior disorder (RBD) with or without mild cognitive impairment.

Methods: A total of 52 patients with RBD, including 17 with mild cognitive impairment, and 41 controls were recruited. All participants underwent extensive clinical assessments, neuropsychological exam, and 3-tesla MRI acquisition of T1 anatomical images. Vertex-based cortical analyses of volume, thickness, and surface area were performed to investigate cortical abnormalities between groups, whereas vertex-based shape analysis was performed to investigate subcortical structure surfaces. Correlations were performed to investigate associations between cortical metrics, cognitive domains, and other markers of neurodegeneration (color discrimination, olfaction, and autonomic measures).

Results: Patients with mild cognitive impairment had cortical abnormalities in the frontal, cingulate, temporal, and occipital cortices, and abnormal surface contraction in the lenticular nucleus and thalamus. Patients without mild cognitive impairment had cortical thinning restricted to the frontal cortex. Lower patient performance in cognitive domains was associated with cortical and subcortical abnormalities. Moreover, impaired performance on olfaction, color discrimination, and autonomic measures was associated with thinning in the occipital lobe.

Conclusions: Cortical and subcortical gray matter abnormalities are associated with cognitive status in patients with RBD, with more extensive patterns in patients with MCI. Our results highlight the importance of distinguishing between subgroups of

patients with RBD according to cognitive status in order to better understand the neurodegenerative process in this population.

4.2 Introduction

REM sleep behavior disorder (RBD) is characterized by abnormal motor manifestations during REM sleep.¹ Patients with idiopathic RBD are at high risk of development towards synucleinopathies.² From 33% to 50% of RBD patients present with mild cognitive impairment (MCI),^{3,4} the majority of whom will develop dementia with Lewy bodies (DLB).⁵ Color discrimination deficits, anosmia, and dysautonomia are also markers of neurodegeneration found in RBD.⁶

Gray matter volume abnormalities have been studied in RBD, with inconsistent results.⁷⁻¹¹ Vertex-based analyses of cortical volume, thickness, and surface area provide an alternative to volumetric measurements for detecting submillimeter cortical differences.¹² In RBD, studies using these techniques have revealed extensive patterns of cortical thinning in the frontal, lingual, and fusiform cortices.^{10,11} Abnormal contraction in the pallidum and putamen have also been identified in RBD patients using vertex-based shape analysis.¹¹ The cortical and subcortical gray matter bases of cognitive, perceptual (olfaction and color discrimination), and autonomic deficits remain to be investigated in RBD.

In this study, we investigated cortical volume, thickness, surface area, and subcortical surface between RBD patients with MCI, RBD patients without MCI, and controls. We also assessed the sensitivity and specificity of cortical abnormalities to determine which cluster provided the best discrimination between RBD patients with MCI and the two other groups. Moreover, we examined associations between the structural metrics and cognitive, perceptual, and autonomic performance in RBD patients.

4.3 Materials and Methods

Participants

Since July 2008, 59 patients with polysomnography-confirmed RBD were recruited and underwent neuropsychological, neurological, and MRI examinations. All patients were enrolled at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the *CIUSSS-NÎM – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal* and met diagnostic criteria for RBD according to the International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3).^{1,13} Patients underwent a neurological examination by a movement disorders specialist (RBP)⁶ and those with parkinsonism or dementia were excluded.^{14,15} Patients with a history of stroke, head trauma, brain injury, unstable hypertension or diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, claustrophobia, EEG abnormalities suggesting epilepsy, encephalitis, or any other neurological disorders, or with artifacts on brain scans were excluded. Forty-one controls were recruited at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the *CIUSSS-NÎM – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*. They were selected from the general population through newspaper advertisements or by word of mouth. They underwent neuropsychological assessment to rule out MCI and were subject to the same exclusion criteria as RBD patients.

Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents

Research protocols were approved by a university hospital ethics committee and all participants gave their informed consent to participate.

Neuropsychological assessment

MCI was diagnosed using the following criteria: 1) evidence of subjective cognitive complaints by the patient, the spouse, or an informant during semi-structured interview or using the Cognitive Failures Questionnaire;¹⁶ 2) evidence of objective cognitive impairment through a neuropsychological assessment, with impaired performance defined as a score at least 1.5 SD below the standardized mean on at least two tasks within a single cognitive domain, in one (single-domain MCI) or more (multiple-domain MCI) cognitive domains; 3) preservation of daily living functioning; 4) absence of dementia; and 5) cognitive deficits not solely explained by medication or other medical conditions.^{4,5} Three cognitive domains were assessed: attention and executive functions, learning and memory, and visuospatial abilities.^{4,5} Attention and executive functions were assessed using the Digit Span subtest (WAIS-III), Trail Making Test, Part B, Stroop Color Word Test III-I contrast score, verbal semantic fluency, and verbal phonemic fluency. Episodic verbal learning and memory were assessed using the Rey Auditory-Verbal Learning Test (sum of trials 1 to 5, list B, immediate recall, delayed recall, and recognition). Visuospatial abilities were assessed using the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy), Bells test, and Block Design subtest (WAIS-III). The list of cognitive tests and the normative data used have been published previously.^{4,5}

Color discrimination, olfaction, and autonomic functions

Color discrimination testing was conducted in all patients using the Farnsworth-Munsell 100 (FM-100) Hue Test.¹⁷ The error score was calculated, corresponding to the degree of deviation from correct placement, where a higher FM-100 score

indicated worse performance. Olfactory testing was conducted using the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), and scores were normalized according to published age and sex norms.¹⁸ Blood pressure was measured manually in supine position and after standing for 1 minute, and systolic blood pressure drop was calculated by subtracting supine from the standing measure.⁶

MRI

MRI data acquisition

MRI measurements were obtained on a 3T Siemens TrioTIM MR scanner (Siemens, Erlangen, Germany) and a 12-channel head matrix coil at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* of the *Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (www.unf-montreal.ca). High-resolution T1-weighted images were acquired using a magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo (MPRAGE) sequence with the following parameters: 2.3 second repetition time, 2.91 millisecond (ms) echo time, 900 ms inversion time, 9-degree flip angle, 160 slices, 256x240 mm field of view, 256x240 matrix resolution (voxel size: 1x1x1 mm³), and 240 Hz/Px bandwidth.

Processing for cortical surface analysis

Cortical reconstruction was performed with FreeSurfer (version 5.3.0).^{19,20} This processing includes removal of non-brain tissue, Talairach transformation, segmentation of the subcortical white matter and deep gray matter volumetric structures, intensity normalization, and cortical reconstruction.^{19,20} Cortical thickness and volume maps were smoothed using a 15-mm full-width at half-maximum

(FWHM) Gaussian smoothing kernel and cortical surface area maps with a 20-mm smoothing kernel. Different smoothing filter sizes were used to increase the sensitivity for each structural metric, because a filter that is optimal for one metric may not be applicable to another.²¹

Processing for subcortical surface analysis

Subcortical structures, namely the left and right nucleus accumbens, amygdala, caudate nucleus, hippocampus, pallidum, putamen, and thalamus, were segmented using FSL-FIRST.²² Surface analyses were conducted using rigid alignment in MNI space to normalize for brain size. All steps were quality controlled to ensure optimized image processing.

Statistical analysis

Demographic and clinical variables

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Between-group differences for continuous variables were investigated using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis H test, and pairwise differences with Student's t-tests and Mann-Whitney U tests. Between-group differences for categorical variables were investigated using the Freeman-Halton extension of the Fisher exact probability test and chi-squared tests for pairwise comparisons. Raw cognitive scores were standardized according to normative data to obtain z scores, which were then averaged to compute three composite scores for each cognitive domain.

Cortical volume, thickness, and surface area analyses

Cortical thickness, surface area, and volume at each vertex of the cortical surface were compared between groups using general linear modeling. Cortical thickness, surface area, and volume were modeled individually as a function of group by controlling for the effects of age, sex, and education. For cortical volume and surface area, total intracranial volume was added as a covariate due to its relationship to both volume and surface area but not to thickness.²³ Results were considered significant at $p < 0.05$ using Monte-Carlo simulation.

Subcortical surface analysis

Subcortical surface analysis was conducted at each vertex using general linear modeling, with the effects of age, sex, and education regressed out from between-group comparisons. Total intracranial volume was not included as a covariate because the analysis was performed in MNI152 standard space. Models were tested in FSL-Randomise using nonparametric permutation tests (5,000 permutations).²⁴ Threshold-free cluster enhancement (TFCE) was used to avoid arbitrary selection of cluster thresholds, and results were considered significant at $p < 0.05$ corrected for family-wise error.²⁵

Sensitivity and specificity of structural abnormalities

Receiver operating characteristic (ROC) curves were performed to determine the brain regions that enabled optimal detection of MCI in RBD patients (and of RBD-

MCI versus controls). Each cluster that showed a significant between-group difference was projected back into each participant's native space, and mean thickness was extracted for each cluster. ROC curves were then used to assess area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and percentage of diagnostic effectiveness for each cluster. The optimal value for each cluster that best discriminated between subgroups was determined as the maximum accuracy value calculated by the Youden Index ($y = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$).²⁶

Correlation analyses

Vertex-wise correlation analyses were conducted in RBD patients between gray matter metrics (cortical thickness, cortical surface area, cortical volume, and subcortical surface) and clinical measures (cognitive domains, color discrimination, olfaction, and systolic blood pressure drop). Age, education, and sex were used as covariates, and total intracranial volume was added for correlations with surface area and volume.²³ Patients were pooled together in the statistical model to increase the variability. Results were considered significant when corrected for multiple comparisons using a Monte Carlo simulation p value of <0.05 .

4.4 Results

Demographic, clinical, and neuropsychological data

Of the 59 RBD patients who were recruited, seven were excluded due to parkinsonism at baseline (six patients) or abnormal scan (one patient), leaving a total

of 52 RBD patients (Table 1), of whom 17 (33%) were classified as RBD with MCI and 35 as RBD without MCI. There were no significant between-group differences in age, sex, education, handedness, RBD duration, REM sleep EMG activity, UPDRS-III total score, or UPSIT score. RBD patients with MCI scored significantly lower on the MoCA compared to RBD patients without MCI and controls, and had lower FM-100 performance and composite cognitive scores versus RBD patients without MCI. Patients with MCI also had greater systolic blood pressure drop compared to patients without MCI. In RBD patients with MCI, 65% (11/17) had the single-domain subtype and 35% (6/17) had the multiple-domain subtype.

(Insert Table 1 here)

Cortical thickness, surface area, and volume analyses

RBD patients with MCI versus RBD patients without MCI

RBD patients with MCI exhibited a more extensive pattern of cortical thinning compared to RBD patients without MCI in the left anterior and posterior temporal lobe, the insula, the occipital cortex, the left medial superior frontal and anterior and posterior cingulate cortices, and the right temporal, superior frontal, posterior cingulate, and insular cortices (Table 2 and Fig. 1A). RBD patients with MCI did not show cortical thickening. No differences were found between groups in cortical volume or surface area.

(Insert Table 2 here)

(Insert Fig. 1 here)

RBD patients with MCI versus controls

RBD patients with MCI had cortical thinning in the left anterior temporal lobe, including the entorhinal cortex, insula, and inferior and middle frontal cortices, in the left superior medial frontal, paracentral, and posterior cingulate cortices, and in the left posterior temporal lobe and fusiform cortex (Table 2 and Fig. 1B). On the right side, RBD patients with MCI showed cortical thinning in the superior medial frontal and cingulate cortices and in the anterior temporal lobe and insula. Looking at where RBD patients with MCI showed decreased cortical volume versus controls, significant reduction was found in the precentral and postcentral cortices (Table 2 and Fig. 1D). No increases in cortical thickness or volume were found in RBD patients with MCI. No difference was found between groups in cortical surface area.

RBD patients without MCI versus controls

RBD patients without MCI presented cortical thinning in the left superior medial frontal and paracentral cortices and in the right precentral and paracentral cortices (Table 2 and Fig. 1C). RBD patients without MCI did not show cortical thickening. No differences were found between groups in cortical volume or surface area.

Subcortical surface analyses

RBD patients with MCI versus RBD patients without MCI

Compared to RBD patients without MCI, RBD patients with MCI showed abnormal surface contraction in the left putamen and thalamus (Table 3 and Fig. 1E). No surface expansion was found in RBD patients with MCI.

(Insert Table 3 here)

RBD patients with MCI versus controls

RBD patients with MCI had abnormal surface contraction in the bilateral putamen and thalamus and in the left pallidum (Table 3 and Fig. 1F). No surface expansion was found in RBD patients with MCI.

RBD patients without MCI versus controls

There were no significant between-group differences in subcortical surfaces.

ROC curves

ROC curves were applied to clusters with abnormal thickness that differed between patients with and patients without MCI. The cluster that best discriminated MCI in

RBD patients was the right middle temporal cortex, with an AUC of 0.79 (95% CI: 0.65 – 0.94) using the optimal cut-off thickness value of 2.70 mm (Table 4). However, clusters located strictly in the frontal and cingulate cortices did not discriminate significantly between groups.

(Insert Table 4 here)

ROC curves were also applied to clusters with abnormal thickness between RBD patients with MCI and controls (considered as normal thickness) (Table 4). All clusters allowed discrimination between groups. The cluster with the highest AUC was in the left anterior temporal cortex (and posterior insula), with an AUC of 0.91 (95% CI: 0.83–0.996) using the optimal cut-off thickness of 2.66 mm.

Correlation analyses

Cognitive domains

Lower performance in attention and executive functions was associated with thinning in the frontal (medial superior, dorsolateral paracentral, sensorimotor), temporal (fusiform, lingual), and occipital (cuneus) cortices (Table 5 and Fig. 2A). Lower performance in learning and memory was associated with cortical thinning in the temporal (pole, anterior superior, posterior lingual and fusiform), insular, and occipital (cuneus) cortices (Table 5 and Fig. 2A) and with greater surface expansion in the right hippocampus (Table e-1 and Fig. 2D). Lower performance in visuospatial abilities was associated with thinning in the frontal (medial superior, paracentral, and widespread areas of the prefrontal cortex), temporal (middle temporal, posterior lingual and fusiform), insular, parietal (precuneus), and occipital (cuneus and lateral occipital) cortices (Table 5 and Fig. 2A). Lower performance in visuospatial abilities

also correlated with reduced cortical volume in the right lateral occipital cortex (Table 5 and Fig. 2B) and with greater surface expansion in the right hippocampus (Table e-1 and Fig. 2D).

(Insert Table 5 here)

(Insert Fig. 2 here)

Olfaction, color discrimination, and autonomic functions

Lower performance on the FM-100 Hue Test was associated with cortical thinning in the right cuneus (Fig. 2A and Table 5). Lower performance on the FM-100 also correlated with increased cortical surface area in the right cuneus (Fig. 2C and Table 5) and with abnormal surface expansion in the right hippocampus (Fig. 2D and Table e-1). Lower performance on the UPSIT correlated with thinning in the left and right lateral occipital cortices and right cuneus (Fig. 2A and Table 5). Higher systolic blood pressure drop was associated with cortical thinning in the left lateral occipital and inferior parietal cortices and in right superior, middle, and inferior temporal cortices (Fig. 2A and Table 5).

4.5 Discussion

In this study, RBD patients with MCI had cortical thinning in the frontal, cingulate temporal, and occipital cortices and shape contraction in the lenticular nucleus

(putamen and pallidum) and thalamus. RBD patients without MCI showed cortical thinning in the frontal cortex only. Thinning in the anterior temporal lobe and middle temporal cortex best differentiated RBD patients with MCI from controls and from RBD patients without MCI, respectively. Poorer cognitive performance was associated with thinning in several cortical regions and with hippocampal shape abnormalities. All other markers of neurodegeneration in RBD, such as color discrimination deficits, anosmia, and dysautonomia, shared cortical thinning in the occipital lobe. Our results highlight the importance of distinguishing between subgroups of RBD patients according to cognitive status.

Extensive frontal, fusiform, and lingual thinning has been reported previously in RBD, regardless of cognitive status.^{10,11} Here we found that both RBD patients with or without MCI shared frontal thinning, but only patients with MCI had thinning in the fusiform and lingual cortices. The thinning extent in the frontal cortices in RBD patients with MCI was wider and included the cingulate, temporal, and occipital cortices. Thinning in the right middle temporal cortex showed the best diagnostic accuracy to detect MCI in RBD, suggesting that this region plays an important role in the cognitive deficits found in these patients. The anterior temporal cortices are also the regions that best discriminated RBD patients from MCI and controls, making them promising potential prodromal biomarkers of DLB. Abnormalities in gray matter volume have also been reported in RBD.^{7-11,27} Here we found that only RBD patients with MCI had decreased cortical volume, located in the sensorimotor cortex, which is in line with previous findings.¹¹ Our cortical findings also concur with the abnormal patterns of regional cerebral blood flow and EEG slowing during wakefulness found in RBD patients with MCI versus without MCI.^{28,29} In the subcortical structures, abnormal volume and surface contraction in RBD as a whole group have been reported in the hippocampus, pallidum, and putamen.^{7,11,27} Here, the subcortical shape results revealed that only RBD patients with MCI had abnormal contraction in the pallidum, putamen, and thalamus. This is consistent with findings

of abnormal cerebral blood flow in the basal ganglia in RBD patients with MCI versus without MCI.²⁸ This suggests that cognitive deficits in RBD patients arise from both cortical and subcortical abnormalities that disrupt proper regulation of the cortico-subcortical loops. Our study supports the importance of distinguishing between cognitive subtypes when studying neurodegeneration processes in RBD patients.

In Parkinson's disease (PD), cortical thinning was found in several regions,^{30,31} including the sensorimotor cortex,³¹ and involving the frontal, temporal, parietal, and occipital cortices in the presence of MCI.³⁰ Subcortical shape abnormalities have also been reported in the striatum, pallidum, and thalamus in PD.³²⁻³⁵ Thalamic and striatal shape are independent predictors of dementia in PD with MCI.³⁶ In DLB, cortical thinning was extensive in the parietal and occipital cortices as well as the frontal, insular, cingulate, and temporal cortices.³⁷ Abnormal subcortical shape has also been reported in the hippocampus and thalamus in DLB.^{38,39} In RBD patients with MCI, we found very similar thickness abnormalities to those in DLB, although restricted to the frontal, insular, cingulate, and temporal cortices. Extension of these abnormalities to more posterior regions may signal transition towards DLB.

The patterns of structural impairment in RBD patients can be interpreted twofold. First, recent longitudinal results by our group showed that having MCI increased the risk of developing DLB versus PD in RBD patients,⁵ suggesting that RBD patients with or without MCI have distinct patterns of cortical and subcortical abnormalities. In the present study, only patients with MCI presented substantive subcortical abnormalities as well as extended cortical thinning. In contrast, patients without MCI had a limited pattern of cortical thinning restricted to the motor regions of the frontal lobe. Second, although both RBD subgroups showed no significant differences in age or disease duration, RBD patients with MCI may have had more advanced disease severity, in which case the cortical abnormalities found in RBD patients without MCI

would represent very early prodromal structural abnormalities. Indeed, RBD patients without MCI are also at risk for developing MCI.⁴⁰ Longitudinal follow-up on these patients would be crucial to better understand the patterns of structural impairment that predict the development of neurodegenerative disease in these patients.

Lower performance in attention and executive functions was associated with frontal, fusiform, lingual, and occipital thinning in RBD, which concurs with the association between abnormal executive functioning in PD and thinner superior frontal cortex and cuneus.^{30,31} Lower performance in episodic verbal learning and memory in RBD was associated with temporal and occipital thinning, also found in PD in the fusiform and occipital cortices.⁴¹⁻⁴³ Lower performance in visuospatial abilities in RBD was associated with widespread cortical thinning in the frontal, temporal, parietal, and occipital cortices, similar to that found in PD.^{30,41} We found that color discrimination impairment correlated with cortical thinning and increased surface area in the cuneus, a region functionally activated during chromatic stimulation.⁴⁴ The interplay between decreased cortical thickness and increased surface area in one region has also been reported in PD.⁴³ Impaired color discrimination in RBD is related to increased risk of developing neurodegenerative disease and to abnormal blood flow in the middle occipital gyrus.^{45,46} In PD, color discrimination deficits are associated with cognitive impairment and white matter alterations, including in the occipital portion of the fronto-occipital fasciculus.⁴⁷

Anosmia was associated with occipital thinning, corroborating similar findings on brain perfusion in RBD.⁴⁵ Increased systolic blood pressure drop was also associated with abnormal thickness in the occipital and middle temporal cortices, the latter in the same location as the region that best discriminated MCI in patients. Thus, most of the cognitive, perceptual, and autonomic markers of neurodegeneration in RBD are associated with abnormal occipital thickness, suggesting that this region plays a central role in the conversion of RBD patients through synucleinopathy. Future

studies should more closely investigate structural and functional abnormalities in this region in RBD patients. On the subcortical level, lower performance in learning and memory, visuospatial abilities, and color discrimination correlated with higher surface expansion in the hippocampus, which is supported by findings of increased hippocampal local volume and hypoperfusion that is more prominent in the presence of MCI and that predicts progression toward neurodegenerative disorders.^{7,28,48} Although the mechanisms underpinning these relationships remain to be elucidated, evidence from amnesic MCI patients showed that hippocampal overactivation correlated with impaired memory performance, future cognitive decline, and greater cortical thinning.⁴⁹ This increased hippocampal activation may actually be an early marker of neuronal dysfunction. However, whether this stems from pathological processes affecting neuronal or non-neuronal cells, synaptic architecture, neuronal morphology, vascular changes, or changes in signaling pathways remains to be determined.

Some study limitations should be mentioned. There are currently no standard diagnostic criteria for MCI in RBD patients. We used a 3-domain solution to diagnose MCI in RBD,⁴ which effectively detected brain abnormalities between patients with or without MCI in this population.^{28,29} However a 5-domain solution was proposed for MCI diagnosis in PD patients.⁵⁰ Therefore we also diagnosed our RBD patients using a 5-domain solution and found that none of them changed group, suggesting that in this particular case, the results would not be influenced by the choice of a 3- or 5-domain solution for MCI. However, because 6 of our RBD patients lacked certain neuropsychological abilities required for a proper 5-domain diagnosis of MCI (e.g., language abilities), we used the 3-domain criteria. Another limitation is the lack of follow-up, which would inform on the cortical abnormalities that may act as harbingers of progression toward neurodegenerative disorders.

4.6 References

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3), 3rd ed. Darien, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Howell MJ, Schenck CH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol* 2015;72:707-712.
3. Zhang JR, Chen J, Yang ZJ, et al. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Symptoms Correlate with Domains of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:379-385.
4. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39-47.
5. Génier Marchand D, Montplaisir J, Postuma RB, Rahayel S, Gagnon JF. Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep* 2017;40.
6. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:3298-3307.
7. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol* 2011;69:400-407.
8. Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, et al. Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:136-139.
9. Rolinski M, Griffanti L, Piccini P, et al. Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain* 2016;139:2224-2234.
10. Rahayel S, Montplaisir J, Monchi O, et al. Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2015;30:680-687.
11. Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, et al. Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cereb Cortex* 2017;1-14.
12. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050-11055.
13. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2044-2051.

14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013.
15. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-1601.
16. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol* 1982;21 (Pt 1):1-16.
17. Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-Hue and Dichotomous Tests for Color Vision. *Journal of the Optical Society of America* 1943;33:568-578.
18. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94:176-178.
19. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179-194.
20. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 2012;61:1402-1418.
21. Zhao L, Boucher M, Rosa-Neto P, Evans AC. Impact of scale space search on age- and gender-related changes in MRI-based cortical morphometry. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2113-2128.
22. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011;56:907-922.
23. Im K, Lee JM, Lyttelton O, Kim SH, Evans AC, Kim SI. Brain size and cortical structure in the adult human brain. *Cereb Cortex* 2008;18:2181-2191.
24. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002;15:1-25.
25. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009;44:83-98.
26. Simundic AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC* 2009;19:203-211.
27. Ellmore TM, Hood AJ, Castriotta RJ, Stimming EF, Bick RJ, Schiess MC. Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:645-649.
28. Vendette M, Montplaisir J, Gosselin N, et al. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2012;27:1255-1261.
29. Rodrigues Brazète J, Montplaisir J, Petit D, et al. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep Med* 2013;14:1059-1063.

30. Pereira JB, Svenningsson P, Weintraub D, et al. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology* 2014;82:2017-2025.
31. Guimaraes RP, Arci Santos MC, Dagher A, et al. Pattern of Reduced Functional Connectivity and Structural Abnormalities in Parkinson's Disease: An Exploratory Study. *Front Neurol* 2016;7:243.
32. Menke RA, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, et al. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2014;35:1681-1690.
33. Nemmi F, Sabatini U, Rascol O, Péran P. Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: insight from shape analysis. *Neurobiol Aging* 2015;36:424-433.
34. Sterling NW, Du G, Lewis MM, et al. Striatal shape in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2013;34:2510-2516.
35. Garg A, Appel-Cresswell S, Popuri K, McKeown MJ, Beg MF. Morphological alterations in the caudate, putamen, pallidum, and thalamus in Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2015;9:101.
36. Chung SJ, Shin JH, Cho KH, et al. Subcortical shape analysis of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017;32:1447-1456.
37. Blanc F, Colloby SJ, Philippi N, et al. Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. *PLoS One* 2015;10:e0127396.
38. Sabattoli F, Boccardi M, Galluzzi S, Treves A, Thompson PM, Frisoni GB. Hippocampal shape differences in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage* 2008;41:699-705.
39. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, Wesnes KA, Wood J, O'Brien JT. Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism Relat Disord* 2017.
40. Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014;9:e89741.
41. Pereira JB, Junque C, Marti MJ, Ramirez-Ruiz B, Bargallo N, Tolosa E. Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1193-1199.
42. Pellicano C, Assogna F, Piras F, Caltagirone C, Pontieri FE, Spalletta G. Regional cortical thickness and cognitive functions in non-demented Parkinson's disease patients: a pilot study. *Eur J Neurol* 2012;19:172-175.
43. Gerrits NJ, van Loenhoud AC, van den Berg SF, et al. Cortical Thickness, Surface Area and Subcortical Volume Differentially Contribute to Cognitive Heterogeneity in Parkinson's Disease. *PLoS One* 2016;11:e0148852.

44. Beauchamp MS, Haxby JV, Jennings JE, DeYoe EA. An fMRI version of the Farnsworth-Munsell 100-Hue test reveals multiple color-selective areas in human ventral occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex* 1999;9:257-263.
45. Vendette M, Gagnon JF, Soucy JP, et al. Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2011;26:1717-1724.
46. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2011;69:811-818.
47. Bertrand JA, Bedetti C, Postuma RB, et al. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Mov Disord* 2012;27:1781-1788.
48. Dang-Vu TT, Gagnon JF, Vendette M, Soucy JP, Postuma RB, Montplaisir J. Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2012;79:2302-2306.
49. Tran TT, Speck CL, Pisupati A, Gallagher M, Bakker A. Increased hippocampal activation in ApoE-4 carriers and non-carriers with amnesic mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin* 2017;13:237-245.
50. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-356.

Tableau 4.1. Demographic and clinical characteristics of participants

Variables	RBD	RBD with MCI	RBD without MCI	Controls	p value ^a	Post hoc tests
Age, yrs	65.5 (6.6)	67.9 (4.4)	64.4 (7.2)	63.2 (8.2)	ns ^b	
Men, n (%)	42 (81)	12 (71)	30 (86)	25 (61)	ns ^c	
Education, yrs	13.5 (3.7)	12.1 (3.8)	14.2 (3.5)	14.6 (4.1)	ns ^b	
Handedness, % right-hander	96	100	94	98	ns ^c	
RBD duration, symptom onset, yrs	11.7 (11.9)	12.6 (13.3)	11.2 (11.3)	-	ns ^d	
RBD duration, PSG diagnosis, yrs	1.6 (2.2)	1.6 (2.1)	1.6 (2.2)	-	ns ^d	
Tonic activity during REM sleep, %	44.2 (28.0)	49.0 (31.0)	41.9 (26.6)	-	ns ^e	
Phasic activity during REM sleep, %	35.8 (14.4)	32.3 (13.4)	37.5 (14.7)	-	ns ^e	
UPDRS-III, total	4.2 (3.5)	5.5 (4.9)	3.5 (2.5)	-	ns ^d	
MoCA score, /30	26.1 (2.8)	24.0 (3.2)	27.0 (2.0)	27.9 (1.4)	p<0.001 ^e	RBD with MCI<Controls, RBD without MCI (p<0.001) ^d
FM-100 Hue Test ^f	134.5 (55.7)	164.7 (48.5)	121.1 (54.0)	-	p=0.010 ^g	
UPSIT, % expected for age and gender	74.3 (28.5)	64.1 (28.6)	79.3 (27.6)	-	ns ^g	
Systolic blood	11.2 (13.6)	18.4 (16.3)	7.7 (10.8)	-	p=0.007 ^g	

pressure drop, mm Hg

Cognitive composite z scores

Attention and executive functions	-0.02 (0.66)	-0.59 (0.62)	0.28 (0.48)	-	p<0.001 ^g
Learning and memory	-0.02 (0.79)	-0.63 (0.65)	0.31 (0.67)	-	p<0.001 ^g
Visuospatial abilities	-0.007 (0.69)	-0.45 (0.84)	0.23 (0.50)	-	p=0.002 ^g

Data are shown as mean (SD).

^aRBD with MCI compared to RBD without MCI compared to controls, ^bAnalysis of variance, ^cFisher-Freeman-Halton exact test for contingency, ^dMann-Whitney U test, ^eKruskal-Wallis H test, ^fHigher scores represent lower performance (i.e., increased degree of deviation from correct placement of colored discs), ^gStudent's t test.

RBD = REM sleep behavior disorder; MCI = mild cognitive impairment; PSG = polysomnography; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; FM-100 = Farnsworth-Munsell 100 Hue Test; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test.

Tableau 4.2. Results of vertex-based cortical analyses

Cortical metric	Region with cortical abnormalities	Hemi- sphere	Cluster size, mm ²	Number of vertices	Talairach coordinates			-log10
					x	y	z	p value
RBD with MCI < RBD without MCI								
Thickness	Anterior temporal lobe including entorhinal cortex and insula	Left	6697.08	14438	-52.3	0.5	-24.9	4.527
	Middle temporal cortex	Right	1527.79	2763	61.8	-18.7	-15.5	3.747
	Posterior temporal lobe including fusiform, lingual, and lateral occipital cortex	Left	3813.46	5425	-58.8	-45.4	-3.2	3.529
	Medial superior frontal and posterior cingulate cortex	Right	1871.47	4205	4.7	-20.6	37.2	3.312
	Medial superior frontal and anterior and posterior cingulate cortex	Left	1569.01	3717	-11.7	17.3	28.8	2.841
	Superior temporal cortex and insula	Right	2144.36	5146	55.6	-16.9	-1.7	2.535
RBD with MCI < Controls								
Thickness	Superior medial frontal and cingulate cortex	Right	4101.36	8876	5.5	25.1	-6.0	4.233
	Anterior temporal lobe including the entorhinal cortex, insula, and inferior/middle frontal cortex	Left	6981.42	14159	-27.3	0.6	-26.2	4.175

	Superior medial frontal, paracentral, and posterior cingulate cortex	Left	3576.85	7679	-9.9	-19.5	36.0	4.094
	Anterior temporal lobe and insula	Right	3651.97	7285	60.9	-16.1	-16.7	3.411
	Posterior temporal lobe and fusiform cortex	Left	2060.51	3262	-59.8	-44.8	-2.9	2.748
Volume*	Precentral and postcentral cortex	Left	2095.41	4734	-58.8	-8.6	31.3	2.464
RBD without MCI < Controls								
Thickness	Precentral and paracentral cortex	Right	1722.65	4173	38.6	-13.3	56.4	5.213
	Superior medial frontal and paracentral cortex	Left	2103.28	4359	-7.9	-15.7	45.7	3.778

Results are corrected with Monte-Carlo simulation at $p < 0.05$ with age, sex, and education as covariates for thickness analysis. Total intracranial volume was also added as a covariate for volume analyses.

*Significant using a unilateral test (RBD with MCI < Controls).

RBD = REM sleep behavior disorder; MCI = mild cognitive impairment.

Tableau 4.3. Results of vertex-based subcortical analyses

Structure abnormal contraction	with Hemisphere	Number of vertices	MNI152 coordinates		
			x	y	z
RBD with MCI < RBD without MCI					
Thalamus	Left	1115	105	96	67
Putamen	Left	109	122	120	68
RBD with MCI < Controls					
Pallidum	Left	837	110	117	65
Putamen	Left	1435	107	136	59
	Right	1724	75	135	60
Thalamus	Left	844	105	96	67
	Right	408	75	96	68
	Right	169	76	99	86

RBD = REM sleep behavior disorder; MCI = mild cognitive impairment.

Tableau 4.4. Receiver operating characteristic curves for discriminating the presence of mild cognitive impairment

	Hemis phere	Cut-off value ^a	Sensit ivity	Specif icity	PPV	NPV	Diagno stic effectiv eness ^b	AUC (95% CI), p
RBD with MCI versus RBD without MCI								
Middle temporal cortex	Right	2.70	82.4	74.3	60.9	89.7	76.9	0.794 (0.649-0.939), p=0.001
Anterior temporal lobe including entorhinal cortex and insula	Left	2.65	82.4	68.6	56.0	88.9	73.1	0.769 (0.615-0.923), p=0.002
Superior temporal cortex and insula	Right	2.43	76.5	65.7	52.0	85.2	69.2	0.716 (0.555-0.877), p=0.012
Posterior temporal lobe including fusiform, lingual, and lateral occipital cortex	Left	2.33	82.4	60.0	50.0	87.5	67.3	0.700 (0.550-0.850), p=0.020
Medial superior frontal and anterior and posterior cingulate cortex	Left	2.52	76.5	48.6	41.9	81.0	57.7	0.632 (0.456-0.807), p=0.126
Medial superior frontal and posterior cingulate cortex	Right	2.46	29.4	94.3	71.4	73.3	73.1	0.597 (0.422-0.772), p=0.262
RBD with MCI versus Controls								
Anterior temporal lobe including entorhinal cortex, insula, and inferior/middle frontal cortex	Left	2.66	76.5	95.1	86.7	90.7	78.8	0.910 (0.825-0.996), p<0.001

Anterior temporal lobe and insula	Right	2.61	58.8	100.0	100.	85.4	87.9	0.858	(0.723-0.993), p<0.001
Superior medial frontal, paracentral, and posterior cingulate cortex	Left	2.39	47.1	97.6	88.9	81.6	82.8	0.789	(0.640-0.938), p=0.001
Superior medial frontal and cingulate cortex	Right	2.48	41.2	97.6	87.5	80.0	81.0	0.745	(0.587-0.902), p=0.004
Posterior temporal lobe and fusiform cortex	Left	2.66	29.4	92.7	62.5	76.0	74.1	0.750	(0.612-0.888), p=0.003

Significant AUCs are shown in bold.

^aMaximum accuracy value according to the Youden Index. Values are given in mm.

^bPercentage of correctly classified patients among all patients.

PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; AUC = area under the curve; RBD = REM sleep behavior disorder; MCI = mild cognitive impairment.

Tableau 4.5. Results of cortical correlation analyses in patients

Region with significant correlation	Hemis- phere	Cluster size, mm ²	Number of vertices	Talairach coordinates			-log10 p value
				x	y	z	
<i>Attention and executive functions</i>							
<i>Cortical thickness</i>							
Fusiform, lingual, and lateral occipital	Left	3669.37	4964	-27.3	-79.6	-5.0	3.883
Postcentral, precentral, and paracentral	Left	1980.61	4662	-11.9	-35.7	70.3	3.807
Cuneus	Right	2710.70	3849	27.6	-62.0	27.4	2.765
Superior frontal extending to paracentral and postcentral	Right	4225.20	9612	10.2	-30.3	68.9	2.692
<i>Learning and memory</i>							
<i>Cortical thickness</i>							
Posterior temporal and lingual	Left	3764.41	5463	-38.3	-52.6	-14.0	4.224
Insula and anterior temporal	Left	4573.79	8767	-36.3	-5.1	-35.4	3.938
Cuneus	Right	1425.13	1902	11.5	-84.5	18.8	3.628
<i>Visuospatial abilities</i>							
<i>Cortical thickness</i>							
Fusiform and lingual	Left	3169.18	4425	-19.9	-73.4	-2.4	4.675
Superior frontal including pars orbitalis and insula	Left	4295.90	7410	-15.4	49.2	27.7	3.858
Pars opercularis, insula, and transverse temporal	Left	2476.05	5913	-39.4	-24.9	-0.8	3.473
Anterior portion of the middle temporal	Left	1589.72	2444	-57.2	-5.0	-22.2	3.439

Lingual and fusiform	Right	1531.08	2025	34.6	-47.9	-5.6	3.195
Cuneus	Right	3038.83	4308	34.6	-47.9	-5.6	3.195
Precuneus, paracentral, and superior frontal	Right	3430.86	7497	9.1	-44.0	42.0	3.083
Lateral occipital	Left	2279.38	3504	-26.7	-85.1	10.1	3.007
Superior and middle temporal	Right	1429.10	2592	49.8	-14.5	-7.5	2.980
Middle frontal	Left	1425.78	2622	-40.6	26.9	23.1	2.840
<i>Cortical volume</i>							
Lateral occipital	Right	1641.23	2414	40.6	-68.4	4.3	2.768
<i>Color discrimination (FM-100)</i>							
<i>Cortical thickness</i>							
Cuneus	Right	1754.85	2454	7.6	-83.8	20.4	-5.021
<i>Cortical surface area</i>							
Cuneus	Right	1916.90	2978	18.9	-66.1	17.5	3.731
<i>Olfactory function (UPSIT)</i>							
<i>Cortical thickness</i>							
Lateral occipital	Left	1675.35	2392	-38.3	-75.6	10.9	3.721
Lateral occipital and cuneus	Right	3101.77	4379	7.1	-84.6	19.6	5.224
<i>Systolic blood pressure drop</i>							
<i>Cortical thickness</i>							
Lateral occipital and inferior parietal	Left	3458.94	5207	-29.1	-80.8	8.1	-2.961
Superior, middle, and inferior temporal	Right	1540.45	2576	55.5	-43.7	-6.6	-3.597

FM-100 = Farnsworth–Munsell 100 Hue Test; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test.

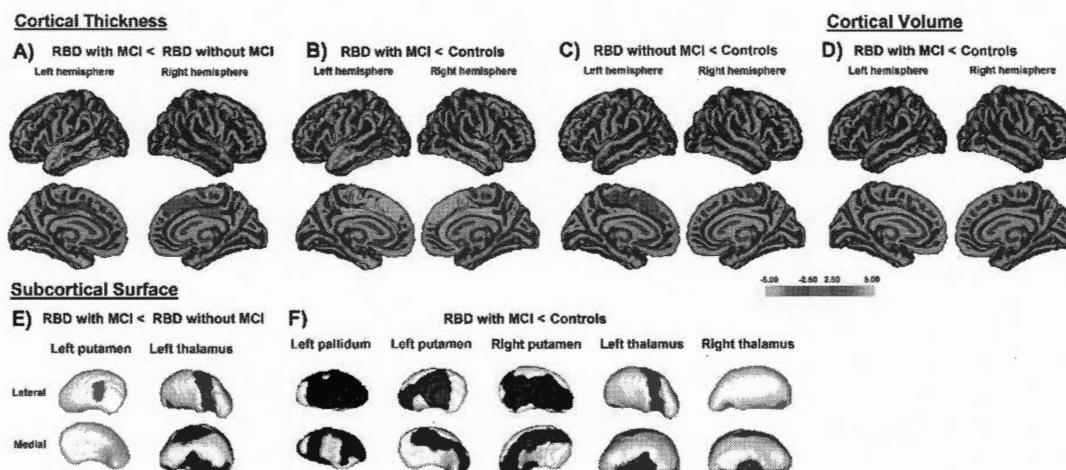
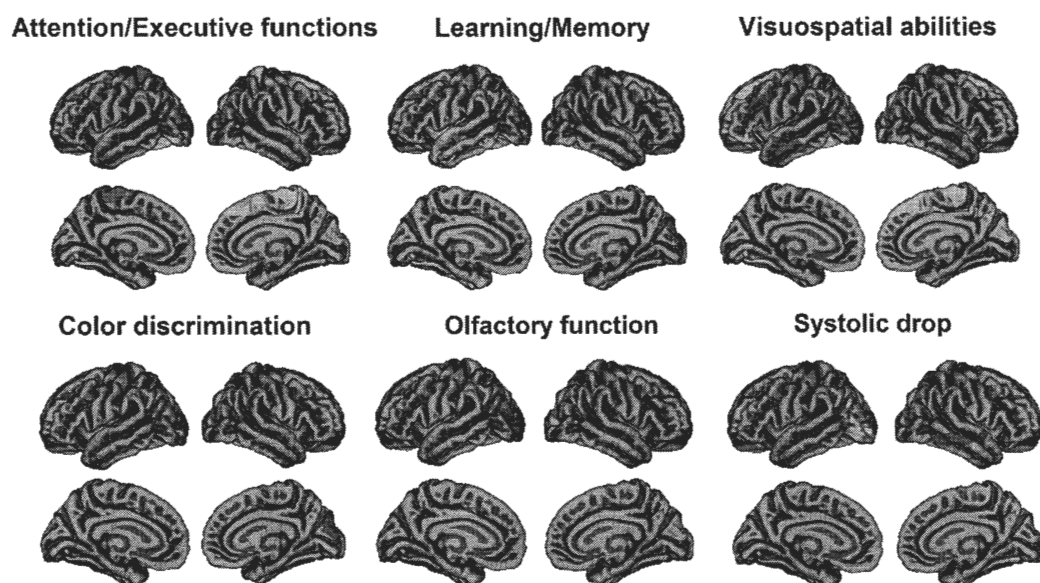


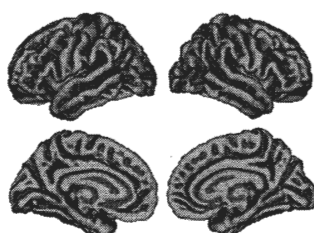
Figure 4.1. Results of cortical and subcortical analyses between groups.

Cortical and subcortical abnormalities in REM sleep behavior disorder (RBD) patients with mild cognitive impairment (MCI), RBD patients without MCI, and controls. RBD patients with MCI showed thinning compared to RBD patients without MCI in the bilateral temporal, frontal, and cingulate cortices, with involvement of the occipital cortex on the left side (A). RBD patients with MCI also had thinning compared to controls in the bilateral temporal, frontal, and cingulate cortices (B). RBD patients without MCI showed thinning compared to controls in the left medial frontal cortex and right precentral cortex and the supplementary motor area (C). Decreased cortical volume was also found in RBD patients with MCI compared to controls in the left sensorimotor cortex (D). The color bar indicates the logarithmic scale of p values ($-\log_{10}$) for between-group differences, with red-yellow areas representing reductions in the first compared to the last group in the contrast (corrected with Monte-Carlo simulation at $p < 0.05$ with age, sex, and education as covariates). Compared to RBD patients without MCI, RBD patients with MCI showed abnormal contraction in the left putamen and thalamus (E). RBD patients with MCI also had abnormal contraction compared to controls in the bilateral putamen and thalamus and the left pallidum (F). No differences in surface abnormalities were found between RBD patients without MCI and controls. Red

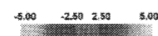
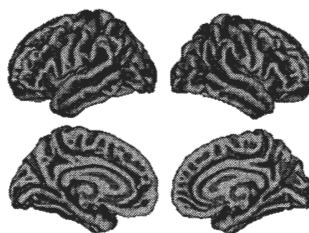
areas represent clusters with abnormal surface contraction between groups (corrected for family-wise error at $p < 0.05$ with age, sex, and education as covariates). RBD = REM sleep behavior disorder; MCI = mild cognitive impairment.

A) Cortical thickness**B) Cortical volume**

Visuospatial abilities

**C) Cortical surface area**

Color discrimination

**D) Subcortical surface**

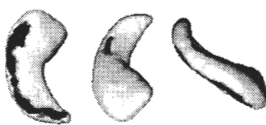
Learning/Memory

Ventral View Dorsal View Lateral View



Visuospatial abilities

Ventral View Dorsal View Lateral View



Color discrimination

Ventral View Dorsal View Lateral View

**Figure 4.2. Correlation analyses.**

Cortical and subcortical abnormalities are associated with composite cognitive scores, color discrimination, olfaction, and autonomic functions in patients with REM sleep behavior disorder (RBD). Cortical thinning was associated with lower performance in

attention and executive functions, learning and memory, visuospatial abilities, color discrimination, and olfaction, as well as with increased systolic blood pressure drop **(A)**. Note that higher Farnsworth-Munsell 100 Hue Test scores correspond to lower color discrimination performance. Decreased cortical volume was associated with lower performance in visuospatial abilities **(B)**. Increased cortical surface area was associated with lower performance in color discrimination **(C)**. The color bar shows the logarithmic scale of p values ($-\log_{10}$) for correlation analyses, with red-yellow areas representing positive association and blue areas representing negative association in RBD patients (corrected with Monte-Carlo simulation at $p < 0.05$ with age, sex, and education as covariates). Subcortical surface abnormalities in the right hippocampus are associated with composite cognitive scores and color discrimination impairment in RBD patients **(D)**. Red areas correspond to negative correlations and blue areas to positive correlations. Analyses were conducted in the MNI space, and results are corrected at $p < 0.05$ with age, sex, and education as covariates.

CHAPITRE V

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le TCSPi est un facteur de risque majeur des synucléinopathies, comme la MP et la DCL (Schenck et al., 2013; Schenck et al., 1996). De plus, les patients TCSPi présentent plusieurs signes et symptômes retrouvés dans les synucléinopathies comme des déficits moteurs, cognitifs, perceptuels et autonomiques (McKeith et al., 2017; Postuma, Berg, et al., 2015; Postuma, Gagnon, et al., 2009b; Schapira et al., 2017). Plusieurs anomalies cérébrales fonctionnelles sont également rapportées dans le TCSPi, notamment au niveau de la perfusion sanguine, de l'activité électrique cérébrale à l'éveil et de la recapture dopaminergique dans le striatum (T. R. Barber, Klein, et al., 2017; Heller et al., 2016). Quelques études ont investigué la morphologie de la matière grise dans une population restreinte d'individus avec un TCSPi (Ellmore et al., 2010; Hanyu et al., 2012; Rolinski, Griffanti, et al., 2016; Scherfler et al., 2011), mais les résultats sont inconsistants et encore peu répliqués.

L'objectif général de cette thèse était d'étudier la morphologie de la matière grise dans le TCSPi et sa relation avec la symptomatologie motrice et cognitive des patients. La première étude visait à documenter plus en profondeur les anomalies morphologiques de la matière grise, dont l'**épaisseur corticale**, chez des patients TCSPi comparativement à des sujets sains. La deuxième étude visait à identifier plus spécifiquement et dans un plus grand échantillon la présence d'anomalies morphologiques dans les structures corticales et sous-corticales associées aux fonctions motrices et à identifier les bases neuroanatomiques liées aux déficits

moteurs du TCSPi. La troisième étude visait à identifier dans le TCSPi la présence d'anomalies morphologiques corticales et sous-corticales liées au TCL et à identifier les bases neuroanatomiques des déficits cognitifs du TCSPi.

5.1 Les anomalies anatomiques dans le TCSPi

5.1.1 Les anomalies corticales

Seulement quelques études ont investigué le **volume** de matière grise dans le TCSPi (Ellmore et al., 2010; Hanyu et al., 2012; Rolinski, Griffanti, et al., 2016; Scherfler et al., 2011), principalement en utilisant la VBM. La VBM permet de mesurer le **volume** local de matière grise au niveau du voxel (Ashburner & Friston, 2000; Good et al., 2001), mais elle s'accompagne de certaines limites dont celle de traiter de façon homogène l'ensemble des composants biologiques qui entrent dans la composition du volume (Henley et al., 2010). En revanche, les méthodes basées sur la **surface** permettent de générer des modèles surfaciques du cortex cérébral pour étudier les composants du **volume** cortical comme l'**épaisseur** et l'**aire de surface corticales** (Fischl & Dale, 2000; Van Essen, Drury, Joshi, & Miller, 2000). En effet, l'**épaisseur** et l'**aire de surface corticales** sont associées à des déterminants génétiques différents et suivent des trajectoires développementales distinctes (Panizzon et al., 2009; Raznahan et al., 2011; Wierenga, Langen, Oranje, & Durston, 2014). Puisque le **volume** cortical est le produit de l'**épaisseur** et de l'**aire de surface** (Winkler et al., 2010), les méthodes basées sur la **surface corticale** renseignent donc plus précisément sur la nature des atteintes du volume cortical. À notre connaissance, aucune étude n'avait encore investigué les anomalies de la **surface corticale** dans le TCSPi comparativement à des sujets sains.

Dans l'étude 1, nous avons investigué plus précisément les anomalies corticales dans le TCSPi avec une méthode basée sur la surface corticale. Nous confirmons notre hypothèse selon laquelle les patients TCSPi montreraient des anomalies morphologiques du volume et de l'épaisseur corticale importantes dans les régions frontales et plus modestes dans les régions postérieures comparativement aux sujets sains. En effet, au niveau du **volume** de matière grise (mesuré en VBM), nous avons identifié une réduction restreinte à une région du creux du sillon frontal supérieur (Annexe 2A). Cependant, au niveau de l'**épaisseur** du cortex cérébral, nous avons identifié des anomalies beaucoup plus importantes, qui concernent un amincissement dans le cortex frontal et cingulaire chez les patients TCSPi, principalement sur la surface médiane (Annexe 2B). Nous avons également identifié un amincissement cortical dans le cortex fusiforme et le cortex lingual (Annexe 2B). Ainsi, une méthode basée sur la **surface** permet de révéler chez les patients TCSPi des anomalies corticales beaucoup plus étendues dans les régions frontales, cingulaires et temporales postérieures que ce que les méthodes basées sur le **volume** avaient révélé jusqu'à présent chez ces patients.

Dans l'étude 2, nous avons recruté un échantillon plus grand de patients TCSPi afin de documenter les anomalies morphologiques corticales et sous-corticales dans le TCSPi, plus précisément celles qui concernent les structures impliquées dans les fonctions motrices. Nous confirmons notre hypothèse selon laquelle les patients TCSPi présenteraient des anomalies morphologiques de la matière grise dans ces régions. Cette étude confirme également la plupart des résultats identifiés dans l'étude 1. En effet, au niveau du **volume** de matière grise (mesuré en VBM), les patients montrent une réduction bilatérale dans les lobes frontaux ainsi que dans le noyau caudé droit par rapport aux sujets sains (Annexe 2C), ce qui révèle des atteintes volumiques plus étendues que ce qui étaient retrouvées dans l'étude 1 avec un plus petit échantillon de sujets. Au niveau de l'**épaisseur** du cortex cérébral, nous identifions toutefois un amincissement cortical étendu qui concerne bilatéralement les

lobes frontaux et cingulaires, s'étendant du cortex orbitofrontal aux cortex paracentral et précentral (Annexe 2D). Ceci confirme la conclusion de l'étude 1 : l'investigation basée sur la **surface** révèle dans le TCSPi des anomalies morphologiques nettement plus prononcées que ce qui avait été rapporté jusqu'à présent à partir d'investigations basées sur le **volume**. Cependant, dans l'étude 2, nous ne trouvons plus l'amincissement des cortex fusiforme et lingual qui avait été identifié dans l'étude 1, ce qui peut être expliqué par l'inclusion de nouveaux patients TCSPi qui a contribué à l'hétérogénéité clinique des patients.

Ces résultats divergent de ceux rapportés dans les trois autres études ayant utilisé la VBM dans le TCSPi (Hanyu et al., 2012; Rolinski, Griffanti, et al., 2016; Scherfler et al., 2011). La première étude rapporte une augmentation du **volume** de matière grise dans les deux hippocampes chez 26 patients TCSPi par rapport à 14 sujets sains (Scherfler et al., 2011). La deuxième étude suggère plutôt un **volume** réduit de matière grise dans les lobes antérieurs du cervelet, le tegmentum pontique et le gyrus parahippocampique gauche chez 20 patients TCSPi par rapport à 18 sujets sains (Hanyu et al., 2012). La troisième étude ne rapporte aucune anomalie du **volume** de matière grise chez 26 patients TCSPi par rapport à 23 sujets sains (Rolinski, Griffanti, et al., 2016). Ces inconsistances peuvent être liées aux différents paramètres utilisés dans les analyses de neuroimagerie et par l'hétérogénéité propre aux patients TCSPi. Notre protocole de recherche a toutefois plusieurs avantages par rapport aux études précédentes. Premièrement, deux des études ont acquis les images anatomiques à partir d'un champ magnétique statique de 1,5 tesla (Hanyu et al., 2012; Scherfler et al., 2011) alors que nos images ont été acquises sous un champ de 3 teslas. La puissance du champ magnétique est associée à une meilleure résolution lorsque l'on contrôle pour les facteurs associés à la présence d'artéfacts (Lehéricy et al., 2017). Deuxièmement, notre échantillon de participants était plus important que celui des études précédentes. La taille de l'échantillon est importante dans une pathologie comme le TCSPi en raison de l'importante hétérogénéité clinique qui caractérise les

patients, notamment en termes de statut cognitif, d'avancement des déficits moteurs, etc., des facteurs tous évolutifs qui sont associés à la nature neurodégénérative du TCSPi. Troisièmement, une des études a exclu les patients TCSPi qui avaient des troubles cognitifs (Hanyu et al., 2012), ce qui a pu biaiser l'échantillon en faveur de patients avec moins d'atteintes cérébrales. Dans notre étude, bien que nous ayons exclu les sujets avec une démence, certains patients avaient un TCL, ce qui augmente les chances de détecter des atteintes cérébrales. Quatrièmement, nos analyses d'imagerie ont été conduites en corrigeant pour l'influence de l'âge, du sexe et de l'éducation alors que les études précédentes ont seulement corrigé pour l'effet de l'âge ou ne faisaient pas mention des covariables employées.

En ce qui concerne les analyses d'**épaisseur corticale**, aucune étude n'avait encore comparé des patients TCSPi à des sujets sains. Une étude a investigué dans le TCSPi l'association entre l'épaisseur corticale et le niveau d'alpha-synucléine dans le liquide céphalorachidien (Compta et al., 2015). Une réduction du niveau d'alpha-synucléine dans le liquide céphalorachidien serait associée à une plus grande séquestration de cette protéine dans le cerveau (Eller & Williams, 2009). Dans le TCSPi, la réduction du niveau d'alpha-synucléine était associée à un amincissement du cortex frontal en contrôlant pour l'effet de l'âge et du niveau de protéine tau. Sans le contrôle pour la protéine tau, le niveau d'alpha-synucléine corrélait aussi avec l'amincissement du pôle temporal, du cortex lingual et fusiforme, du cortex sensorimoteur et du cortex occipital. L'importance du contrôle pour la protéine tau vient du fait que le niveau total d'alpha-synucléine et le niveau de la forme oligomérisée d'alpha-synucléine corrélaient avec le niveau de protéine tau chez les patients de l'étude. Les corrélats anatomiques indépendants de l'effet de la protéine tau (soit l'épaisseur du cortex frontal) permettent donc de mieux apprécier les associations dirigées principalement par l'effet de l'alpha-synucléine sur l'épaisseur corticale chez les patients TCSPi. Ceci met également en lumière la variance partagée entre la concentration d'alpha-synucléine dans le liquide céphalorachidien et celle de la protéine tau, qui va dans le

sens d'études montrant que les niveaux d'alpha-synucléine totale et de protéine tau deviennent tous les deux plus élevés dans la maladie d'Alzheimer (Slaets et al., 2014; Wennström et al., 2008) et que des enchevêtrements neurofibrillaires composés de protéine tau agrégée ne sont pas rares dans la MP avec démence et corrélient avec la pathologie Lewy dans le cortex (Apaydin, Ahlskog, Parisi, Boeve, & Dickson, 2002). L'interaction entre l'alpha-synucléine et la protéine tau et son effet sur la morphologie cérébrale demeurent encore très peu étudiés dans la MP. En résumé, les patrons d'atteintes rapportées dans cette étude convergent avec nos résultats d'amincissement cortical dans le cortex temporal postérieur et dans le cortex sensorimoteur (paracentral et précentral). Ceci soulève l'hypothèse que nos anomalies puissent être associées à l'accumulation d'alpha-synucléine au niveau cérébral.

Nos résultats convergent avec les anomalies cérébrales fonctionnelles rapportées dans le TCSPi. En effet, les patients TCSPi ont une hypoperfusion du lobe frontal (Mazza et al., 2006; Vendette et al., 2011; Vendette et al., 2012) et des anomalies métaboliques dans le lobe cingulaire antérieur, l'aire motrice supplémentaire et le gyrus lingual (Ge et al., 2015), toutes des régions où nous identifions des anomalies de volume et d'épaisseur corticale. Nos résultats dans les régions frontales médianes chevauchent en grande partie les régions comprises dans le réseau de covariance métabolique spatiale retrouvé spécifiquement dans le TCSPi, soit un ensemble de régions dont le métabolisme est anormal dans le TCSPi et qui comprend notamment un hypermétabolisme frontal médian, notamment dans les régions prémotrices et motrices supplémentaires, et un hypométabolisme des régions occipitales (P. Wu et al., 2014). Ce réseau métabolique anormal évolue graduellement jusqu'à correspondre à un réseau de covariance anormale identifié spécifiquement dans la MP (*Parkinson's disease-related spatial covariance pattern*, PDRP) (Eidelberg, 2009; Ma et al., 2007). Le PDRP est caractérisé par une augmentation du métabolisme sous-cortical (globus pallidus, thalamus, pont et cervelet) et par une diminution du métabolisme au niveau des régions prémotrices, où nous retrouvons également un

cortex aminci chez les patients TCSPi. Le PDRP est déjà surexprimé chez les patients TCSPi et il est associé au risque de développer une synucléinopathie (Holtbernd et al., 2014; Meles et al., 2017; P. Wu et al., 2014). Ces résultats suggèrent que nous avons identifié une partie des bases anatomiques des anomalies cérébrales fonctionnelles mises en évidence dans le TCSPi.

Nos résultats convergent seulement en partie avec les anomalies corticales de **volume** de matière grise rapportées dans la MP, possiblement en raison des résultats dans la MP qui sont très inconsistants entre les études et qui sont relativement subtils par rapport aux sujets sains (Sterling, Lewis, et al., 2016). Une méta-analyse sur 17 études de VBM comprenant 498 patients MP et 375 sujets contrôles montre une réduction de **volume** dans le gyrus frontal inférieur qui s'étend à l'insula et au gyrus temporal supérieur (Pan et al., 2012). Cependant, une autre méta-analyse sur 16 études de VBM comprenant un total de 404 patients MP et 377 sujets sains rapporte plutôt une réduction du **volume** restreinte aux régions corticales antérieures dont les gyrus frontaux inférieur et moyen, le lobe frontal médian et le gyrus temporal supérieur (F. Yu et al., 2015). Enfin, dans une autre méta-analyse sur 24 études de VBM comprenant un total de 716 patients MP et 535 sujets sains, une réduction du **volume** était retrouvée dans les gyrus frontaux inférieur et moyen et dans le gyrus précentral, comme chez nos patients, mais également dans le précuneus, le lobule pariétal supérieur, le gyrus temporal moyen et le cuneus (Shao et al., 2015). En ce qui concerne l'**épaisseur** corticale, les études dans la MP rapportent également des résultats inconsistants (Sterling, Lewis, et al., 2016). Certaines études ne rapportent aucune anomalie, ou des anomalies subtiles, chez les patients avec une MP débutante par rapport à des sujets sains (Ibarretxe-Bilbao et al., 2012; Jubault et al., 2011; Pagonabarraga et al., 2013; Segura et al., 2014; Zarei et al., 2013). D'autres études rapportent plutôt un amincissement cortical dans les régions occipitales, pariétales, temporelles mais également frontales, qui inclut notamment les régions où nous

rapportons des anomalies dans le TCSPi comme les régions prémotrices et orbitofrontales (Lyoo et al., 2010; Pereira et al., 2012; Tinaz et al., 2011).

Dans la DCL, les études de neuroimagerie structurelle se sont généralement intéressées aux différences par rapport à la maladie d'Alzheimer pour des fins de diagnostic différentiel et ont rapporté des atteintes moins prononcées dans les lobes temporaux médians (Mak, Su, et al., 2014; Yousaf, Dervenoulas, Valkimadi, & Politis, 2018). Par rapport aux sujets sains, les changements de **volume** concernent le plus souvent une réduction du volume dans les lobes frontaux, temporaux et insulaires (R. Barber, Ballard, McKeith, Gholkar, & O'Brien, 2000; Beyer, Janvin, Larsen, & Aarsland, 2007; Burton et al., 2002; Roquet et al., 2017; Sanchez-Castaneda et al., 2009; Watson, O'Brien, Barber, & Blamire, 2012; Whitwell et al., 2007), ainsi que les lobes pariétaux (Beyer et al., 2007; Sanchez-Castaneda et al., 2009; Whitwell et al., 2007) et plus rarement la région occipitale (Beyer et al., 2007). Au niveau de l'**épaisseur** corticale, les études convergent davantage pour montrer un amincissement dans les régions postérieures cingulaires, temporales et pariétales chez les patients DCL par rapport aux sujets sains (Ballmaier et al., 2004; Blanc et al., 2015; Delli Pizzi et al., 2016; Watson et al., 2015), bien que certaines études aient également rapporté des anomalies dans les régions fronto-insulaires (Ballmaier et al., 2004; Blanc et al., 2015).

En résumé, les patients TCSPi ont des anomalies de **volume** et d'**épaisseur** corticale par rapport aux sujets sains, principalement localisées dans les régions frontales, cingulaires et temporales postérieures. De plus, l'étude des anomalies morphologiques à partir d'une méthode basée sur la **surface** permet de révéler beaucoup plus de changements au niveau de la matière grise que ne le permet une méthode basée sur le **volume**. Nos résultats convergent également en partie avec ce qui est rapporté comme anomalies morphologiques dans les synucléinopathies bien que celles-ci soient fortement inconsistantes à travers les études. En effet, les atteintes

morphologiques frontales et cingulaires convergent avec ce qui est rapporté dans la MP et la DCL, et les atteintes postérieures plus limitées convergent avec l'idée que les changements postérieurs dans le TCSPi représentent un prodrome de la MP et la DCL.

5.1.2 Les anomalies sous-corticales des ganglions de la base

L'étude de la morphologie sous-corticale dans les synucléinopathies s'est généralement intéressée au **volume** global des structures. Cependant, de façon similaire au cortex cérébral qui peut être étudié en termes de volume et de surface, des analyses peuvent également être conduites afin de détecter plus précisément les régions à la surface de la structure sous-corticale où la **forme** est anormalement contractée ou étirée (Paternaude et al., 2011). Dans l'étude 2, nous avons étudié les anomalies morphologiques dans les structures sous-corticales liées aux fonctions motrices, plus précisément le putamen, le noyau caudé, le globus pallidus et le thalamus. Nous confirmons notre hypothèse selon laquelle les patients TCSPi montreraient des anomalies morphologiques dans les ganglions de la base et dans les régions frontales (voir section précédente) impliquées dans la motricité comparativement aux sujets sains. À partir d'une analyse de VBM, d'une analyse volumétrique et d'une analyse de la **forme** basée sur le vertex des structures sous-corticales, nous avons identifié chez les patients TCSPi plusieurs anomalies morphologiques dans les corps striés. Les patients montrent une réduction de **volume** dans le striatum, plus précisément un volume global réduit dans le putamen (Annexe 2E) et un **volume** local réduit dans la tête et le corps du noyau caudé (Annexe 2C), ainsi qu'une **forme** anormalement contractée dans le globus pallidus gauche (Annexe 2F), davantage retrouvée sur la surface externe mais également présente sur la surface interne. Nous retrouvons également une tendance statistique pour des zones de

contraction anormale dans le putamen gauche et le putamen droit (Annexe 2G). À notre connaissance, une seule étude a investigué le **volume** des structures sous-corticales dans le TCSPi, s'intéressant uniquement au putamen et au noyau caudé (Ellmore et al., 2010). Les auteurs ont montré une réduction du volume global du putamen chez 5 patients TCSPi comparativement à 7 sujets sains, ce que nous confirmons dans notre étude. Notre étude demeure la seule à ce jour à avoir investigué la surface des structures sous-corticales dans le TCSPi.

Ces résultats convergent avec ceux rapportés en neuroimagerie fonctionnelle dans le TCSPi. En effet, les patients TCSPi ont une diminution de la recapture dopaminergique dans le striatum par rapport aux sujets sains, plus prononcée dans le putamen que dans le noyau caudé (Albin et al., 2000; Eisensehr et al., 2000; Eisensehr et al., 2003; Iranzo, Lomena, et al., 2010; Iranzo et al., 2011; Y. K. Kim et al., 2010; M. Miyamoto et al., 2012; Rupprecht et al., 2013; Stiasny-Kolster et al., 2005). Cette déplétion dopaminergique est associée dans le TCSPi à la symptomatologie motrice (Rupprecht et al., 2013), à la progression de la maladie (Eisensehr et al., 2003; Iranzo, Santamaria, et al., 2017; Iranzo et al., 2011) et au développement d'une maladie neurodégénérative dans les 3 années suivantes (Iranzo et al., 2011). Une diminution de plus de 25 % de la recapture de dopamine dans le putamen discrimine d'ailleurs les patients TCSPi à risque de développer une synucléinopathie de ceux demeurant idiopathiques (Iranzo, Santamaria, et al., 2017). De plus, les ganglions de la base chez les patients TCSPi montrent une connectivité fonctionnelle anormale au repos (Ellmore et al., 2013; Rolinski, Griffanti, et al., 2016). Les ganglions de la base (noyau caudé, globus pallidus, putamen antérieur et putamen postérieur) et les régions frontales et cingulaires avaient une réduction de leur connectivité avec le réseau fonctionnel des ganglions de la base (Rolinski, Zokaei, et al., 2016). La connectivité fonctionnelle entre le putamen et la substance noire était également altérée chez les patients par rapport aux sujets sains (Ellmore et al., 2013). Une activité métabolique perturbée à l'intérieur des ganglions de la base

fait également partie des caractéristiques du PDRP (Ma et al., 2007), le réseau de covariance métabolique anormale de la MP qui est également présent dans le TCSPi (Holtbernd et al., 2014). En plus de l'hypométabolisme cortical, le PDRP se caractérise par un hypermétabolisme sous-cortical, notamment au niveau du putamen et du globus pallidus (Holtbernd et al., 2014), où nous retrouvons des anomalies de la surface. Nos résultats convergent fortement avec ces études, ce qui suggère qu'ils pourraient représenter les bases neuroanatomiques des anomalies fonctionnelles sous-corticales dans le TCSPi. Cependant, la façon dont s'associent les anomalies morphologiques et fonctionnelles demeure à être investiguée. En effet, les anomalies de la connectivité fonctionnelle dans le TCSPi ne sont pas corrélées avec la diminution de la recapture de dopamine dans le striatum (Rolinski, Griffanti, et al., 2016), confirmant qu'il faille interpréter avec prudence l'apparente convergence des anomalies visualisées en neuroimagerie.

Nos résultats convergent également avec ce qui est rapporté dans les synucléinopathies. Dans la MP, plusieurs études montrent une réduction du **volume** global dans le striatum (Atasoy et al., 2004; Chou et al., 2015; Ellmore et al., 2010; Geng, Li, & Zee, 2006; H. M. Lee et al., 2014; S. H. Lee et al., 2011; Lisanby et al., 1993; Melzer et al., 2012; Nemmi et al., 2015; O'Neill et al., 2002; Pitcher et al., 2012; Tanner et al., 2017) et dans le globus pallidus (Geng et al., 2006; O'Neill et al., 2002) bien que le volume du thalamus soit également anormal (S. H. Lee et al., 2011). Afin de mieux localiser où les anomalies morphologiques prennent place à la surface d'une structure sous-corticale, plusieurs études ont également conduit des analyses de la surface sous-corticale basées sur le vertex (Patenaude et al., 2011). Elles ont rapporté une **forme** anormalement contractée à la surface du striatum (Caligiuri et al., 2016; Garg et al., 2015; H. M. Lee et al., 2014; Nemmi et al., 2015; Sterling et al., 2013; Tanner et al., 2017) et du globus pallidus (Menke et al., 2014), telles que nous le rapportons dans le TCSPi, mais également à la surface du thalamus (McKeown et al., 2008). Les ganglions de la base reçoivent des projections corticales qui sont

organisées topographiquement : les régions corticales préfrontales projettent principalement au striatum ventral (noyau accumbens), au noyau caudé rostral et au putamen antérieur alors que les régions corticales sensorimotrices projettent plus caudalement, principalement dans les autres régions du putamen (Haber, 2016). La localisation des zones de contraction anormales à la surface sous-corticale pourrait donc renseigner sur les différentes projections corticales qui pourraient être perturbées. Cependant, les zones de contraction identifiées à la surface du putamen dans la MP varient considérablement entre les études : alors qu'elles concernent les parties postérolatérale et ventromédiane dans une étude (H. M. Lee et al., 2014), elles concernent plutôt les parties antérolatérale et médiane centrale (Nemmi et al., 2015) ou les parties latérales rostrales et caudales dans d'autres études (Sterling et al., 2013). Dans notre étude, les contractions du putamen se trouvaient autant dans les parties latérales et médianes que rostrales et caudales, avec une surface normale uniquement retrouvée au niveau des parties centrales médianes. Dans la MP, les zones de contraction sous-corticale sont associées à une diminution de la recapture de dopamine, de telle sorte qu'une diminution de la recapture qui est unilatérale correspond à une contraction de la surface elle aussi unilatérale (Caligiuri et al., 2016). Ceci suggère que nos anomalies de surface dans le putamen puissent refléter les zones où la recapture dopaminergique est anormale bien que de futures investigations soient nécessaires afin de confirmer une telle association dans le TCSPi.

Dans la DCL, une réduction du **volume** sous-cortical a été rapportée dans le putamen et le globus pallidus mais également dans le thalamus et le tronc cérébral (Watson, Colloby, Blamire, & O'Brien, 2016). La réduction du volume dans le striatum serait plus importante dans la DCL que dans la maladie d'Alzheimer (Watson et al., 2016). Quant à la **surface** sous-corticale dans la DCL, peu d'études ont été faites. Une étude qui portait exclusivement sur la forme de l'hippocampe a montré une atrophie dans la région CA1 et dans le subiculum de l'hippocampe gauche (Chow et al., 2012) alors qu'une autre étude qui portait exclusivement sur le thalamus a rapporté une

contraction anormale au niveau des thalamus par rapport aux sujets sains (Watson et al., 2017). Les contractions anormales dans le thalamus étaient associées aux déficits attentionnels chez les patients (Watson et al., 2017). Une surface anormalement contractée du globus pallidus a également été rapportée dans la DCL mais uniquement en comparaison à des patients MP avec une démence (Gazzina et al., 2016).

En résumé, nous montrons que les patients TCSPi ont des anomalies de **volume** et de **forme** dans le striatum et le globus pallidus par rapport aux sujets sains. Ces anomalies convergent avec les anomalies fonctionnelles rapportées dans le TCSPi. Les anomalies sont également cohérentes avec ce qui est retrouvé dans les synucléinopathies, surtout dans la MP où la majorité des études de surface sous-corticale ont été effectuées.

Les résultats rapportés par les études de neuroimagerie structurale dans les synucléinopathies sont fortement inconsistants, principalement en raison de considérations méthodologiques, techniques et statistiques qui varient entre les études et de l'hétérogénéité des manifestations cliniques de la pathologie à corps de Lewy. En effet, les patients MP présentent une grande variété de signes et symptômes qui informent le clinicien sur le pronostic à considérer (G. M. Halliday, Holton, Revesz, & Dickson, 2011; Selikhova et al., 2009; Sieber et al., 2014). Des sous-types cliniques de MP ont été proposés en intégrant une variété de mesures cliniques afin de guider le clinicien à travers une typologie formelle et guidée par les données (Erro et al., 2013; Fereshtehnejad et al., 2015; van Rooden et al., 2010). Une de ces typologies provient d'une analyse de classification récemment effectuée sur une large cohorte de patients MP ayant passé un examen moteur exhaustif, une évaluation détaillée des signes et symptômes non moteurs, une évaluation neuropsychologique et un examen PSG (Fereshtehnejad et al., 2015). Cette typologie propose l'existence de trois phénotypes de MP : à prédominance motrice et à progression lente, diffus et

malin ainsi qu'intermédiaire (Fereshtehnejad et al., 2015; Fereshtehnejad, Zeighami, Dagher, & Postuma, 2017). Pour l'heure cependant, la majorité des études de neuroimagerie structurale dans la MP visant à documenter les anomalies morphologiques associées à la symptomatologie ont plutôt utilisé un sous-typage univarié en séparant les patients en groupes sur la base de la durée de la maladie (Cerasa et al., 2013; Xuan et al., 2017), de la sévérité de la maladie (Wattendorf et al., 2009), des déficits moteurs (Benninger, Thees, Kollias, Bassetti, & Waldvogel, 2009; Cerasa et al., 2013; Rosenberg-Katz et al., 2013), de la présence de dépression (Chagas et al., 2017; Feldmann et al., 2008; Kostic et al., 2010) ou de la présence d'apathie (Carrière et al., 2014; Martinez-Horta et al., 2017). Ces sous-typages mènent à des résultats qui varient entre les études. De nombreuses études soutiennent toutefois que la présence de troubles cognitifs seraient fortement associée à des changements morphologiques au niveau du volume et de l'épaisseur corticale chez les patients MP (Sterling, Lewis, et al., 2016). En effet, les études ayant stratifié les patients sur la base de leur profil cognitif montrent des anomalies anatomiques plus importantes en présence d'un TCL et qui prennent de l'ampleur au fil de la progression vers une démence (Burton, McKeith, Burn, Williams, & O'Brien, 2004; Feldmann et al., 2008; Hwang et al., 2013; Nagano-Saito et al., 2005; Pagonabarraga et al., 2013; Pereira et al., 2014; Ramirez-Ruiz et al., 2005; Sanchez-Castaneda et al., 2009; Segura et al., 2014; Summerfield et al., 2005; Zarei et al., 2013; J. Zhang et al., 2015). Par exemple, une étude a montré que les patients MP avec TCL ont un patron d'amincissement cortical plus étendu que les patients sans TCL qui ont pourtant une durée de maladie significativement plus longue (Hwang et al., 2013), ce qui supporte l'importance de la prise en considération de la présence d'un TCL chez les patients. Au niveau sous-cortical, la présence de troubles cognitifs dans la MP s'associe également à une atrophie au niveau des structures sous-corticales, notamment l'hippocampe, l'amygdale et le striatum (Apostolova et al., 2010; Bouchard et al., 2008; Camicioli et al., 2003; Junque et al., 2005). Les patients TCSPi montrent eux aussi une hétérogénéité dans leur symptomatologie, notamment au niveau cognitif,

qui s'associe au pronostic (Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2017; Postuma, 2014; Postuma, Gagnon, & Montplaisir, 2008). À notre connaissance, aucune étude de neuroimagerie structurale n'a encore stratifié les patients TCSPi sur la base de la présence ou non d'un TCL.

5.2 Les bases anatomiques des déficits cliniques dans le TCSPi

5.2.1 Les déficits moteurs

Les patients TCSPi ont des déficits moteurs par rapport aux sujets sains (Gagnon et al., 2012; Postuma, Gagnon, & Montplaisir, 2012; Postuma, Gagnon, Vendette, Fantini, et al., 2009; Postuma, Gagnon, et al., 2009b; Postuma, Lang, et al., 2012). Ils se manifestent par un syndrome parkinsonien, une diminution de la performance aux épreuves motrices quantifiées et une augmentation de l'activité EMG en SP (Boeve, 2010; Montplaisir et al., 2010; Postuma, Lang, et al., 2012; Postuma et al., 2006).

L'objectif de l'étude 2 visait à identifier les bases neuroanatomiques de la matière grise qui sous-tendent les déficits moteurs des patients TCSPi. Nos résultats montrent des atteintes des noyaux gris centraux et du cortex sensorimoteur, des structures impliquées dans la régulation motrice. Les déficits moteurs des patients, c'est-à-dire la sévérité du parkinsonisme, les performances motrices aux épreuves quantifiées et l'activité motrice en SP, étaient associés à des anomalies de la matière grise. Plus spécifiquement, la sévérité du parkinsonisme, tel que mesurée par le score total à l'UPDRS-III, était associée à une réduction du volume du noyau caudé (Annexe 3A) et à une augmentation du volume du cervelet (Annexe 3B). Dans le TCSPi, nous montrons qu'une performance diminuée à la tâche de *finger tapping* à la main droite était associée à un amincissement du cortex paracentral et du cortex pariétal supérieur

droit (Annexe 3C). Elle était également associée à une forme anormalement contractée à la surface des globus pallidus des deux hémisphères ainsi qu'à la surface du putamen droit (Annexe 3D). Pour sa part, une performance diminuée à la tâche de *finger tapping* à la main gauche était associée à un amincissement du cortex pariétal supérieur droit (Annexe 3E). Dans le TCSPi, nous montrons également que l'activité EMG phasique en SP était associée à la contraction du noyau caudé (Annexe 3F). De plus, nous avons investigué l'association entre la matière grise et l'âge d'apparition du TCSPi ainsi que la durée de la maladie : l'âge d'apparition est associé à une réduction du volume dans le pôle frontal (Annexe 3G) alors que la durée de la maladie est associée à une réduction du volume dans les régions frontales et cingulaires (Annexe 3H). Ceci converge avec une étude ayant montré que la durée de maladie est associée avec le métabolisme cérébral du glucose dans le TCSPi, notamment avec un hypométabolisme dans les lobes frontaux (Ge et al., 2015).

Les patients TCSPi montrent des signes parkinsoniens jusqu'à 5 ans avant le diagnostic clinique de parkinsonisme (Postuma, Lang, et al., 2012). Dans la MP, la sévérité du parkinsonisme est associée à des anomalies morphologiques et à une diminution de la recapture de dopamine dans le striatum (Benamer et al., 2000; Hsiao et al., 2014; Nemmi et al., 2015; Pavese & Brooks, 2009). Nous avons également rapporté des anomalies morphologiques dans le striatum. D'autres études ont montré des anomalies de la recapture de dopamine dans le striatum dans le TCSPi (Iranzo, Lomena, et al., 2010; Y. K. Kim et al., 2010; Rupprecht et al., 2013; Stiasny-Kolster et al., 2005). L'atteinte de la recapture de la dopamine striatale dans le TCSPi se situe à un niveau intermédiaire entre celle des sujets sains et celle des patients MP (Eisensehr et al., 2000; Eisensehr et al., 2003). De plus, la recapture de dopamine dans le noyau caudé serait plus altérée chez les patients TCSPi et les patients MP avec un TCSP concomitant par rapport aux patients MP sans TCSP, ce qui suggère que la baisse de recapture de la dopamine dans le noyau caudé soit plus particulièrement associée au TCSPi (Arnaldi et al., 2015).

Les manifestations motrices sont très hétérogènes dans la MP. Plusieurs sous-types cliniques ont été proposés pour prédire le pronostic de la MP chez un patient, mais les critères de classification et les méthodologies à employer ne sont pas uniformes. Une classification fréquemment rencontrée fait la distinction entre la forme trémulante (où prédominent les tremblements), la forme akinéto-rigide (où prédominent la rigidité et l'akinésie) et la forme mixte (où prédominent une combinaison de tremblements, rigidité et akinésie) (Rajput, Rajput, Ferguson, & Rajput, 2017). La forme akinéto-rigide est associée chez les patients à un moins bon pronostic (Rajput et al., 2017). Dans le TCSPi et la MP avec TCSP, on retrouve le plus souvent le sous-type moteur associé à la forme akinéto-rigide (Bugalho, da Silva, & Neto, 2011; Y. Kim et al., 2018; Kumru, Santamaria, Tolosa, & Iranzo, 2007; J. E. Lee et al., 2010; Postuma, Gagnon, Vendette, et al., 2008). La pathophysiologie de l'akinésie et de la rigidité dans la MP n'est pas encore bien comprise, mais les évidences suggèrent que ces manifestations proviendraient d'altérations au niveau des circuits striato-thalamo-corticaux alors que des altérations dans les circuits cérébello-thalamo-corticaux seraient davantage associées à la forme où les tremblements au repos prédominent (T. Wu & Hallett, 2013). Notre association entre une réduction du volume dans le noyau caudé et le syndrome parkinsonien va dans le sens d'une atteinte au niveau des circuits striato-thalamo-corticaux associés à la forme akinéto-rigide.

La sévérité du syndrome parkinsonien dans le TCSPi était associée à une augmentation du volume local dans le cervelet. Ce résultat n'est corroboré que partiellement par les études antérieures dans le TCSPi et dans la MP qui rapportent plutôt une diminution du volume dans le cervelet par rapport aux sujets sains (Benninger et al., 2009; Borghammer et al., 2010; Camicioli et al., 2009; Hanyu et al., 2012; Nishio et al., 2010; Pereira et al., 2009). Toutefois, ce résultat peut être le reflet de la dynamique qui existe entre l'activité du cervelet et l'activité des ganglions de la base dans la MP. En effet, un hypermétabolisme du cervelet et des noyaux gris centraux fait partie des caractéristiques du réseau de covariance métabolique de la

MP dont l'expression est augmentée dans le TCSPi (Eidelberg, 2009; Holtbernd et al., 2014). De plus, plusieurs études d'IRM fonctionnelle dans la MP montrent une augmentation de l'activité dans le cervelet autant au repos que lors de l'exécution et de l'apprentissage d'une séquence motrice (Catalan, Ishii, Honda, Samii, & Hallett, 1999; Rascol et al., 1997; T. Wu & Hallett, 2005, 2008; T. Wu, Wang, Hallett, Li, & Chan, 2010; H. Yu, Sternad, Corcos, & Vaillancourt, 2007). Mais contrairement au réseau de covariance métabolique de la MP, cette hyperactivation cérébelleuse s'accompagnerait d'une **diminution** de l'activité fonctionnelle dans les ganglions de la base (T. Wu & Hallett, 2013; H. Yu et al., 2007). Cette discordance entre les études de TEP et d'IRM fonctionnelle a été confirmée dans la MP : lorsqu'étudié en IRM fonctionnelle, le réseau de covariance métabolique de la MP montre une hypoactivation du noyau caudé et du putamen antérieur plutôt qu'un hypermétabolisme comme à l'examen TEP au fluorodésoxyglucose (T. Wu, Ma, et al., 2015). Des études de connectivité fonctionnelle dans la MP vont également dans ce sens : la connectivité est augmentée entre le cervelet, le cortex prémoteur et le cortex pariétal alors qu'elle est diminuée entre le putamen, l'aire motrice supplémentaire et le cortex préfrontal dorsolatéral (T. Wu et al., 2009). L'activité diminuée entre les noyaux gris centraux et les régions motrices corticales (particulièrement l'aire motrice supplémentaire) serait d'ailleurs la conséquence d'une entrée insuffisante en provenance des boucles striato-thalamo-corticales (T. Wu & Hallett, 2013), là où nous avons identifié une anomalie du noyau caudé. Ainsi, puisque l'aire motrice supplémentaire est impliquée dans l'initiation des mouvements générés intrinsèquement, les anomalies prenant place à l'intérieur de la boucle striato-thalamo-corticale pourraient être responsables des signes et symptômes akinétiques retrouvés dans la MP et le TCSPi (T. Wu & Hallett, 2013).

Les changements au niveau du fonctionnement du cervelet ont été associés aux tremblements dans la MP bien que l'augmentation du débit sanguin ait également été liée aux manifestations akinétiques (Payoux et al., 2004). De plus, bien que la MP

soit généralement associée à des performances plus faibles aux tâches motrices, certains patients MP parviennent à obtenir une performance normale malgré l'atteinte des circuits striato-thalamo-corticaux (Catalan et al., 1999; Rascol et al., 1997; T. Wu & Hallett, 2005, 2008; T. Wu et al., 2011; T. Wu et al., 2010; H. Yu et al., 2007). Cette normalisation proviendrait des circuits cérébello-thalamo-corticaux dont l'activité augmente afin de compenser l'hypofonctionnement des circuits striato-thalamo-corticaux (T. Wu & Hallett, 2013). Ceci va dans le sens d'une activité fonctionnelle accrue dans le cervelet concomitante à une activité fonctionnelle diminuée dans le putamen au cours d'une tâche motrice (H. Yu et al., 2007). Chez des patients MP non traités, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le putamen et le cervelet est associée à de meilleures performances motrices alors que l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le putamen et le cortex moteur primaire est plutôt associée à des performances motrices plus faibles (Simioni, Dagher, & Fellows, 2016).

En résumé, toutes ces études supportent l'association que nous retrouvons entre la sévérité du parkinsonisme et les changements morphologiques dans le striatum et le cervelet. Notre association avec une **augmentation** du volume dans le cervelet va également dans le sens de ce qui est attendu au niveau des connexions entre les structures. En effet, nous retrouvons des anomalies de la surface du globus pallidus dans le TCSPi, dont le segment externe communique par le faisceau sous-thalamique avec le noyau sous-thalamique (Hamani et al., 2017). Celui-ci, dont le fonctionnement est anormalement élevé dans la MP (Hamani, Saint-Cyr, Fraser, Kaplitt, & Lozano, 2004; Schrock, Ostrem, Turner, Shimamoto, & Starr, 2009), communique activement avec le cervelet par l'entremise des noyaux pontiques (Bostan, Dum, & Strick, 2010). Les changements morphologiques que nous identifions dans ces structures pourraient donc entraîner une augmentation de la stimulation par le noyau sous-thalamique du cervelet et donc possiblement une augmentation du volume. Ces changements morphologiques seraient le reflet de

modifications survenant dans l'ensemble de ces réseaux. Des études combinant une investigation fonctionnelle et structurelle sont nécessaires afin de mieux comprendre l'interaction entre ces circuits et les structures.

Ensuite, nous identifions dans le TCSPi des corrélations entre la surface corticale et sous-corticale et l'épreuve de *finger tapping* alterné. Plus spécifiquement, nous montrons qu'une diminution de la performance au *finger tapping* de la main droite s'associait à un amincissement du cortex paracentral et du cortex pariétal supérieur dans l'hémisphère droit (Annexe 3C). Elle était également associée à une contraction anormale de la surface du globus pallidus dans les deux hémisphères ainsi que du putamen droit (Annexe 3D). De plus, une diminution de la performance au *finger tapping* de la main gauche s'associait à un amincissement du cortex pariétal supérieur droit (Annexe 3E). L'épreuve de *finger tapping* alterné permet de mesurer la vitesse motrice manuelle en réduisant les exigences requises en termes de coordination et de précision manuelle (Nutt et al., 2000). Les épreuves de *finger tapping* sont parmi les paradigmes les plus utilisés en recherche pour étudier les bases neuroanatomiques du système moteur, notamment en raison de sa simplicité d'exécution et de sa flexibilité méthodologique (Witt, Laird, & Meyerand, 2008). Dans le TCSPi, la performance à l'épreuve de *finger tapping* alterné devient inférieure à celle des sujets sains jusqu'à 8 ans avant le diagnostic clinique de parkinsonisme (Postuma, Lang, et al., 2012). Les autres épreuves motrices quantifiées investiguées dans notre étude, soit l'épreuve du *Purdue Pegboard* et l'épreuve du *Timed Up & Go*, ne montraient aucune association avec les métriques corticales et sous-corticales, ce qui converge avec l'absence de différences significatives à ces épreuves entre les patients TCSPi et les sujets sains (Ehrminger et al., 2016; Postuma, Lang, et al., 2012).

Les régions corticales et sous-corticales retrouvées dans nos associations convergent avec celles impliquées dans le *finger tapping*. Les bases neuroanatomiques du *finger tapping* ne sont que partiellement connues en raison de la complexité du système

moteur et de la variabilité considérable des conditions expérimentales entre les études. Toutefois, une méta-analyse sur 38 études d'IRM fonctionnelle ayant étudié l'activation au cours d'une tâche de *finger tapping* chez des sujets sains droitiers montre une activation bilatérale dans le cortex sensorimoteur, l'aire motrice supplémentaire, le cortex pariétal, les ganglions de la base et le cervelet, ainsi qu'une activation dans le cortex prémoteur gauche (Witt et al., 2008). Dans la MP, l'épreuve de *finger tapping* est généralement utilisée afin de quantifier la bradykinésie des membres supérieurs (Taylor Tavares et al., 2005). Les régions activées au cours d'une épreuve de *finger tapping* chez ces patients pourraient donc révéler les bases neuroanatomiques de la bradykinésie. Tel que discuté précédemment, ces bases ne sont encore que partiellement connues, mais elles impliqueraient les circuits striato-thalamo-corticaux dont les anomalies, comme la déplétion dopaminergique retrouvée dans le striatum, interféreraient avec la capacité à fournir une énergie suffisante au cortex moteur pour exécuter un mouvement ajusté en fonction de l'amplitude et la vitesse (Grafton, 2004; T. Wu, Hallett, & Chan, 2015). Les régions corticales et sous-corticales associées au ralentissement dans le TCSPi (cortex paracentral, cortex pariétal supérieur, globus pallidus, putamen) correspondent donc à ce système, ce qui converge avec certaines évidences dans la MP comme un amincissement cortical et une réduction du volume dans les régions frontales motrices (Jubault et al., 2011; Zarei et al., 2013), un amincissement cortical dans le lobe pariétal qui s'associe à une hypoperfusion de la région (Fernandez-Seara et al., 2015; Jubault et al., 2011; Madhyastha et al., 2015; Pagonabarraga et al., 2013) et une hypoactivation du putamen rapportée au cours de l'exécution d'un mouvement chez les patients MP (Haslinger et al., 2001; Rascol et al., 1997; T. Wu, Liu, et al., 2015; T. Wu et al., 2016). Ainsi, les régions identifiées dans le TCSPi pourraient donc représenter les bases neuroanatomiques du développement de la bradykinésie dans le TCSPi.

Nous montrons également que le *finger tapping* de la main droite était associée à des structures bilatérales alors que le *finger tapping* de la main gauche était uniquement

associé à des structures contralatérales. Les études fonctionnelles montrent que le *finger tapping* s'accompagne d'une activité principalement contralatérale dans le cortex et les ganglions de la base mais bilatérale dans le cervelet (Witt et al., 2008; T. Wu, Hou, Hallett, Zhang, & Chan, 2015). Nos résultats vont dans le sens de ce patron pour le ralentissement de la main gauche, mais les associations corticales et sous-corticales sont principalement ipsilatérales pour le ralentissement de la main droite. Ceci converge avec une réduction de la latéralisation du réseau moteur dans la MP au cours d'une tâche de *finger tapping* (T. Wu, Hou, et al., 2015). Cette diminution de la latéralisation proviendrait d'anomalies des ganglions de la base qui interféreraient avec le fonctionnement du réseau de transformation non miroir (*non-mirror transformation network*) (Chan & Ross, 1988; Cincotta & Ziemann, 2008), qui est impliqué dans le remodelage des programmes moteurs bilatéraux en une sortie motrice unilatérale (Beaule, Tremblay, & Theoret, 2012; Chan & Ross, 1988; Cincotta & Ziemann, 2008; Meyer, Roricht, Graf von Einsiedel, Kruggel, & Weindl, 1995). Ainsi, dans la MP, il y a une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les régions motrices corticales et sous-corticales de l'hémisphère ipsilatéral au mouvement effectué par rapport aux sujets sains (T. Wu, Hou, et al., 2015). Notre association avec des structures du même hémisphère pourrait donc représenter des altérations morphologiques associées à une perte de latéralisation dans le TCSPi. Elles peuvent également représenter un recrutement cérébral plus étendu lors d'une tâche motrice dans le TCSPi. En effet, une méta-analyse comparant les foyers d'activation entre des épreuves digitales unimanuelles et bimanuelles indique que l'activation devient davantage bilatéral lorsque l'épreuve gagne en complexité (Witt et al., 2008). Un constat similaire est rapporté dans la MP au cours d'épreuves diadochokinétiques simples, qui recrutent chez les patients des régions plutôt associées à des épreuves complexes chez les contrôles (Lewis et al., 2011). De futures études fonctionnelles devront être effectuées dans le TCSPi afin de mieux comprendre les bases physiopathologiques du développement de la bradykinésie.

Dans le TCSPi, nous montrons également que l'activité EMG phasique en SP est associée à la contraction du noyau caudé (Annexe 3F), ce qui suggère que le noyau caudé soit impliqué dans le maintien de l'atonie musculaire en SP. Une étude ictale réalisée en TEMP a toutefois montré que les régions activées au cours d'un épisode comportemental en SP incluaient les régions motrices corticales, le tronc cérébral et le cervelet mais pas les ganglions de la base (Mayer, Bitterlich, Kuwert, Ritt, & Stefan, 2015). Ceci va dans le sens du *bypass hypothesis* qui propose que les manifestations comportementales en SP s'exprimeraient en évitant les circuits déficitaires à l'intérieur des ganglions de la base (Arnulf, 2012). En effet, sur la base de l'observation de patients MP avec TCSP, les manifestations comportementales en SP se caractériseraient par un meilleur contrôle moteur qu'à l'éveil (De Cock et al., 2007). De plus, l'augmentation de l'activité musculaire en SP chez les patients TCSPi prédit le développement de la MP (Postuma, Gagnon, Rompré, et al., 2010), ce qui suggère également que les anomalies de la surface du noyau caudé soient plutôt associées à la progression de la maladie, d'autant plus que les anomalies de la recapture de dopamine dans le striatum ont été montrées comme évolutives dans le TCSPi (Arnaldi et al., 2015; Eisensehr et al., 2000; Eisensehr et al., 2003; Iranzo, Santamaria, et al., 2017).

En résumé, nous avons identifié une partie des bases neuroanatomiques de la symptomatologie motrice des patients TCSPi, notamment en ce qui concerne la sévérité du parkinsonisme, les performances motrices aux épreuves quantifiées et l'activité motrice en SP. Les déficits moteurs sont associés à des atteintes morphologiques qui concernent principalement un amincissement cortical dans les régions frontales et pariétales motrices ainsi que des contractions et un volume anormal dans les structures sous-corticales comme le cervelet et les ganglions de la base. Ces bases suggèrent plusieurs hypothèses se rapportant à la présence de mécanismes de compensation en cours dans le TCSPi.

5.2.2 Les troubles cognitifs

Les déficits cognitifs dans le TCSPi sont fréquents, de nature évolutive et prédisent le développement d'une synucléinopathie (Fantini et al., 2011; Gagnon et al., 2012; Génier Marchand et al., 2017; Terzaghi, Zucchella, Rustioni, Sinforiani, & Manni, 2013; Youn et al., 2016). Le TCL est un construit qui a été élaboré afin de représenter la présence objective de déficits cognitifs sans que la sphère fonctionnelle soit affectée de façon significative (Caviness et al., 2007; Litvan et al., 2012). Sa présence chez un individu est associée à un risque plus élevé de développer une démence (Broeders et al., 2013). Dans le TCSPi, la fréquence du TCL varie entre 33 et 50 % (Boot et al., 2012; Gagnon et al., 2009) et les patients TCSPi qui ont un diagnostic de TCL sont significativement plus à risque de développer une DCL plutôt qu'une MP (Génier Marchand et al., 2017).

Dans l'étude 3, notre objectif était d'identifier les anomalies morphologiques corticales et sous-corticales chez les patients TCSPi qui avaient également un diagnostic de TCL. Nous confirmons notre hypothèse prédisant que les patients TCSPi avec TCL auraient des anomalies morphologiques plus étendues comparativement aux patients TCSPi sans TCL et aux sujets sains. En effet, au niveau **cortical**, par rapport aux sujets sains, les patients TCSPi sans TCL ont un amincissement cortical dans une zone restreinte du cortex frontal médian supérieur qui inclut le cortex paracentral et le cortex précentral (Annexe 2H). Cependant, en présence d'un TCL, l'amincissement du cortex est plus important et s'étend au cortex temporal antérieur et postérieur, avec une implication insulaire, frontale et cingulaire (Annexe 2I). Les patients TCSPi avec TCL ont également une réduction du volume cortical (mesuré via FreeSurfer selon une approche basée sur le vertex) dans la portion inférieure du cortex sensorimoteur (Annexe 2J). La comparaison directe des deux groupes de patients TCSPi confirme que la présence d'un TCL est liée à un

amincissement cortical dans les régions fronto-cingulaires et temporales qui s'étend postérieurement jusqu'au cortex occipital latéral (Annexe 2K). L'épaisseur du cortex temporal moyen droit est la région dont l'amincissement cortical avait le meilleur potentiel pour détecter un TCL dans le TCSPi alors que l'épaisseur du cortex temporal antérieur gauche est la région qui discriminait le mieux les patients TCSPi avec TCL des sujets sains.

Au niveau **sous-cortical**, les patients TCSPi sans TCL ne montraient aucune anomalie de la surface sous-corticale par rapport aux sujets sains. En revanche, les patients TCSPi avec TCL avaient une **forme** anormalement contractée des structures des ganglions de la base impliquées dans les fonctions motrices, soit le globus pallidus, le putamen et le thalamus, malgré l'analyse d'autres structures incluant le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe (Annexe 2L). Lorsque les deux groupes étaient comparés entre eux, la présence d'un TCL était associée à une surface plus contractée dans le putamen et le thalamus (Annexe 2M). En résumé, la présence d'un TCL dans le TCSPi est associée à des anomalies morphologiques corticales et sous-corticales sévères alors que l'atteinte se limite à un amincissement du cortex frontal moteur chez les patients TCSPi sans TCL.

À la lumière de ces résultats, une réinterprétation s'impose quant aux résultats des deux premières études réalisées sur le groupe entier de patients TCSPi sans tenir compte du profil cognitif. Premièrement, l'amincissement du cortex fusiforme et du cortex lingual que nous avons identifié dans l'étude 1 ne se retrouve que chez les patients TCSPi avec un TCL. En recrutant un plus grand échantillon de patients TCSPi pour l'étude 2, nous ne trouvons plus de différences au niveau du cortex temporal postérieur, probablement en raison du fait que les patients recrutés étaient en grande partie sans TCL. Ceci soutient donc que les atteintes temporales postérieures dans le TCSPi soient associées au TCL ou à des variables en lien avec le TCL. Deuxièmement, au niveau sous-cortical, nous avons identifié une contraction

anormale du globus pallidus et du putamen dans le groupe entier de patients TCSPi. Lorsque les patients étaient séparés en sous-groupes, la contraction anormale dans ces régions n'était retrouvée que chez les patients avec TCL par rapport aux sujets sains. La contraction du globus pallidus n'apparaissait toutefois pas lorsque les sous-groupes étaient comparés entre eux. La perte de la contraction du globus pallidus retrouvée dans tout le groupe de patients peut suggérer que les patients TCSPi sans TCL possèdent quand même des atteintes intermédiaires de la surface du globus pallidus qui n'atteignent pas le seuil de signification lorsque le groupe est séparé. Ainsi, lorsque tous les patients TCSPi faisaient partie d'un même groupe de patients, les atteintes intermédiaires des patients sans TCL combinées aux atteintes sévères des patients avec TCL ont permis de révéler des changements significatifs par rapport aux sujets sains. Autrement, une autre hypothèse est que les atteintes du globus pallidus soient elles aussi relatives à la présence d'un TCL dans le TCSPi mais qu'un manque de puissance statistique dans la comparaison entre les deux sous-groupes de patients puisse avoir masqué la présence de différences dans cette structure.

Les atteintes morphologiques de la matière grise que nous retrouvons dans le TCSPi en association avec le TCL convergent avec les anomalies fonctionnelles rapportées chez ces patients. Les patients TCSPi avec et sans TCL montrent tous une hypoperfusion des régions frontales, mais seuls les patients TCSPi avec TCL ont aussi une hypoperfusion dans les régions occipito-temporo-pariétales et une hyperperfusion du putamen (Vendette et al., 2012). Les patients TCSPi avec TCL ont également un ralentissement de l'activité électrique cérébrale dans les régions centrales et postérieures qui est similaire à celui retrouvé chez les patients avec une DCL (Iranzo, Isetta, et al., 2010; Rodrigues Brazète et al., 2013). Ceci va dans le sens de nos groupes présentant des atteintes corticales dans les lobes frontaux mais qui s'étendent vers les régions postérieures (temporales et occipitales) chez les patients avec un TCL. De plus, les patients TCSPi qui convertissent vers une synucléinopathie avaient au niveau de base une hyperperfusion hippocampique (Dang-Vu et al., 2012),

ce qui converge avec notre analyse de discrimination qui montre que l'épaisseur du cortex temporal antérieur, dans une zone qui inclut également le cortex entorhinal et le pôle temporal, permettait de détecter le TCL dans le TCSPi. Puisque la présence d'un TCL dans le TCSPi prédispose les patients au développement d'une DCL (Génier Marchand et al., 2017; Jung et al., 2017), l'épaisseur du cortex cérébral dans cette région pourrait donc être un biomarqueur d'intérêt pour la prédiction de la conversion vers une DCL dans le TCSPi.

Nos résultats dans le TCSPi avec TCL correspondent d'ailleurs à ce qui est rapporté dans la DCL. En effet, les patients DCL montrent une hypoperfusion sanguine à la jonction occipito-pariéto-temporale (Jellinger, 2017) qui se reflèterait également par un amincissement cortical qui est plus étendu dans les régions postérieures (Watson & Colloby, 2016). Toutefois, des anomalies de l'épaisseur corticale ont également été montrées dans les lobes frontaux, cingulaires et insulaires (Blanc et al., 2015). Les anomalies morphologiques de l'insula seraient d'ailleurs fréquemment identifiées dans la DCL (Blanc et al., 2015; Burton et al., 2002; Whitwell et al., 2007). Une méta-analyse sur 7 études comprenant 218 patients DCL et 219 sujets sains montre une réduction bilatérale du volume dans le cortex insulaire ainsi qu'une réduction dans le cortex temporal droit et le noyau lenticulaire gauche (Zhong, Pan, Dai, & Shi, 2014), des régions dans lesquelles nous identifions des anomalies de la surface chez les patients TCSPi avec TCL. De telles anomalies morphologiques sont également retrouvées chez des patients avec un trouble neurocognitif léger à corps de Lewy, qui sont à risque de développer une DCL (Blanc et al., 2016; Blanc et al., 2015; Roquet et al., 2017), ce qui suggère que les patients TCSPi avec TCL présentent eux aussi des atteintes morphologiques s'associant à un stade prodromal de DCL. Au niveau sous-cortical, nos résultats convergent avec les atteintes des corps striés retrouvées dans la DCL, qui sont plus sévères que dans la maladie d'Alzheimer (R. Barber, McKeith, Ballard, & O'Brien, 2002; Cousins et al., 2003; Watson et al., 2016). Le thalamus, où nous retrouvons également une surface anormale dans le TCSPi avec TCL, est une

structure vulnérable à la pathologie de type Lewy et plusieurs anomalies de surface, de diffusion et de perfusion du thalamus ont été identifiées dans la DCL (Chang et al., 2008; Shimizu et al., 2008; Watson, Blamire, et al., 2012; Watson et al., 2017). En résumé, nous avons identifié chez les patients TCSPi avec TCL des anomalies morphologiques autant corticales que sous-corticales qui convergent avec ce qui est retrouvé dans la DCL et qui pourraient représenter les bases neuroanatomiques associées à la conversion vers une DCL.

Les différences dans les atteintes morphologiques entre les patients TCSPi avec et sans TCL suggèrent deux interprétations quant aux bases neuroanatomiques du TCSPi. Premièrement, il pourrait exister deux types de trajectoire pathologique dans le TCSPi : une qui affecte le cortex moteur peu importe le profil cognitif et l'autre qui affecte les ganglions de la base et le cortex cérébral de façon étendue en lien avec les troubles cognitifs. La première trajectoire serait liée aux patients qui demeurent idiopathiques plus longtemps ou qui convertissent vers une MP alors que la seconde trajectoire serait liée au développement d'une DCL. Un suivi longitudinal de ces patients permettra peut-être de préciser le potentiel prédictif des atteintes morphologiques identifiées dans nos études. Deuxièmement, les différences que nous trouvons entre les groupes pourraient être dues aux patients TCSPi avec TCL ayant une maladie dont la progression était plus avancée. En effet, bien que les patients TCSPi avec et sans TCL ne différaient pas sur la durée auto-rapportée de leur maladie, cette variable demeure subjective et ne représente donc pas précisément le degré d'avancement de la pathologie. Sur cette base, puisque les patients TCSPi sans TCL sont eux aussi à haut risque de développer un TCL (Iranzo et al., 2014), l'amincissement cortical restreint dans les régions frontales motrices retrouvé chez les patients TCSPi sans TCL pourrait représenter des atteintes morphologiques prodromales du développement d'un TCL dans le TCSPi.

Braak et al. ont élaboré un modèle de la progression de la pathologie de type Lewy qui se distribue en 6 stades et qui s'alignent sur les symptômes cliniques de la MP (Braak et al., 2003; Braak et al., 2004). Le stade 1 est caractérisé par la présence de la pathologie au niveau du bulbe olfactif, du noyau olfactif antérieur et de la portion inférieure du bulbe rachidien. Les manifestations cliniques à ce stade incluraient des troubles olfactifs et la dysautonomie (Titova et al., 2017). Au stade 2, la propagation se répand aux noyaux non dopaminergiques de la partie caudale du tronc cérébral comme certains noyaux du raphé, les portions magnocellulaires de la formation réticulée et les neurones du complexe coeruleus-subcoeruleus. On note alors l'apparition de symptômes anxiodépressifs et du TCSP (Titova et al., 2017), ce dernier en raison de l'atteinte du noyau subcoeruleus qui serait impliqué dans l'atonie musculaire en SP (McKenna & Peever, 2017). Au stade 3, la propagation atteint les neurones dopaminergiques de la substance noire, dont la perte serait liée à l'apparition des signes et symptômes moteurs cardinaux de la MP (Postuma, Berg, et al., 2015). Au stade 4, la destruction des cellules dopaminergiques se poursuit et la pathologie se propage à certains noyaux de l'amygdale, au thalamus et aux régions allocorticales et mésocorticales, résultant en l'apparition de déficits exécutifs et de modifications émotionnelles et comportementales chez le patient (Titova et al., 2017). Au stade 5, les lésions atteignent le mésocortex temporal et progressent vers les champs associatifs voisins du néocortex temporal et préfrontal (Jellinger, 2009). Au stade 6, les lésions poursuivent leur infiltration néocorticale, rejoignant en premier lieu les cortex sensoriels associatifs et les aires préfrontales pour ensuite atteindre le reste du cortex cérébral, notamment le cortex sensoriel primaire et les aires motrices (Jellinger, 2009). Les stades 4, 5 et 6 résultent donc en l'apparition d'atteintes cognitives, qui culminent aux stades 5 et 6 en des atteintes suffisamment sévères pour se traduire par une démence et des symptômes psychotiques (Titova et al., 2017).

Plusieurs limites ont toutefois été soulevées par rapport au modèle de Braak et al. (Jellinger, 2009). D'une part, bien qu'il s'agisse d'un modèle de propagation de la

pathologie de type Lewy, les études autopsiques originales ont été réalisées en excluant les patients avec une DCL (Braak & Del Tredici, 2017; Burke et al., 2008), ce qui pourrait biaiser le modèle en faveur d'une propagation vers la MP. Malgré cela, seulement la moitié des patients MP auraient une distribution de la pathologie de type Lewy qui respecterait la propagation proposée par le modèle de Braak et al. (G. Halliday et al., 2012; Kalaitzakis et al., 2008). Ceci serait dû au fait que les études autopsiques originales aient sélectionné seulement des cas qui montraient de la pathologie de type Lewy au niveau du bulbe ventromédian, excluant donc les autres patients MP qui auraient présenté une propagation rostrale sans pathologie médullaire (Rietdijk et al., 2017). Ainsi, bien que les régions cérébrales les plus vulnérables à la pathologie de type Lewy aient été relativement bien identifiées (Kingsbury et al., 2010), la variabilité interindividuelle dans la séquence de progression de la pathologie entre les patients MP demeure à être investiguée (Surmeier et al., 2017). Nos résultats suggèrent que le modèle de Braak et al. n'explique qu'en partie les anomalies morphologiques que nous retrouvons dans le TCSPi. En effet, les patients TCSPi avec TCL ont des atteintes à la fois corticales et sous-corticales qui concernent le néocortex temporal et préfrontal ainsi que le thalamus et qui correspondent à une pathologie associée aux stades 4-6 du modèle de Braak et al. Aucun de ces patients n'avait de DCL ou de MP, ce qui suggère que les patients TCSPi avec TCL, qui ont déjà des atteintes cognitives et des signes et symptômes de parkinsonisme, soient dans une trajectoire qui correspond plus volontiers au développement d'au moins deux des signes cardinaux de DCL, soit le trouble neurocognitif majeur (par les atteintes corticales) et la présence de manifestations spontanées de parkinsonisme (par les atteintes sous-corticales) (McKeith et al., 2017). Nos résultats suggèrent qu'il est donc possible de présenter des atteintes corticales de stade 6 (volume cortical réduit dans le cortex moteur primaire) et des atteintes sous-corticales de stade 3-4 (forme anormale du striatum et du thalamus) en l'absence de conversion vers la DCL ou la MP. Ceci peut s'expliquer par le fait que le modèle de Braak et al. ait été élaboré sur la base de patients MP et non de patients DCL. Cependant, même les

patients TCSPi sans TCL, théoriquement censés être au stade 2 et en évolution vers un stade 3, montrent des atteintes corticales (légères) en l'absence d'atteintes dans les noyaux gris centraux. Ceci suggère à nouveau qu'il serait possible de présenter des atteintes corticales sans que des changements morphologiques soient repérés au niveau des structures sous-corticales comme les noyaux gris centraux et les hippocampes. Ainsi, ceci appelle donc à la prudence quant à l'utilisation du modèle de Braak et al. pour les patients TCSPi car les atteintes morphologiques de la matière grise que nous identifions, peu importe le statut cognitif, suivent une séquence qui ne semble pas être soutenue par ce modèle. Précisons toutefois que les atteintes de la matière grise que nous identifions dans nos études sont des trouvailles neuroradiologiques dont la correspondance avec la pathologie observable à la neuropathologie n'est pas nécessairement directe. Il se pourrait que les changements morphologiques observés correspondent à l'effet d'autres processus pathophysiologiques plutôt qu'aux dépôts d'alpha-synucléine en soi. En effet, les changements de type Alzheimer comme la pathologie amyloïde et les inclusions de protéine tau contribuent également à la pathologie de la DCL et de la démence associée à la MP et interagissent avec les agrégats d'alpha-synucléine (Aarsland, 2016; Compta et al., 2011; Irwin et al., 2013).

Nous avons identifié les bases neuroanatomiques associées au TCL dans le TCSPi. Les atteintes cognitives des patients TCSPi affectent principalement les fonctions attentionnelles, exécutives et mnésiques (Fantini et al., 2011; Ferini-Strambi et al., 2004; Gagnon et al., 2012; Gagnon et al., 2009; A. Marques et al., 2010; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2008) et sont fortement associées au développement d'une démence (Génier Marchand et al., 2018). Les atteintes visuospatiales ont été rapportées (Fantini et al., 2011; Ferini-Strambi et al., 2004; Iranzo, Isetta, et al., 2010; A. Marques et al., 2010) bien que pas toujours confirmées par d'autres études (Gagnon et al., 2009; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2008) et seraient plutôt associées à l'étendue des déficits cognitifs chez les

patients (Gagnon et al., 2012). Les épreuves évaluant les fonctions attentionnelles et exécutives sont celles qui permettent la meilleure discrimination des patients TCSPi évoluant vers une DCL de ceux évoluant vers une MP et elles seraient déjà anormales jusqu'à 6 ans avant la conversion (Génier Marchand et al., 2017; Génier Marchand et al., 2018). Dans l'étude 3, notre second objectif consistait à identifier les bases neuroanatomiques de la matière grise sous-tendant les déficits cognitifs des patients TCSPi. Nous confirmons notre hypothèse que les anomalies de matière grise sont associées aux déficits cognitifs dans le TCSPi.

Dans l'étude 3, les déficits attentionnels et exécutifs des patients étaient associés à l'amincissement cortical dans plusieurs régions dont le cortex préfrontal dorsomédian et dorsolatéral, le lobule pariétal supérieur, le cortex fusiforme, le cortex lingual et le cortex occipital (portions latérale et cunéale) (Annexe 3I). Dans la MP, les déficits exécutifs sont généralement considérés comme centraux et seraient présents dès le début de la maladie (Kudlicka, Clare, & Hindle, 2011; McKinlay, Grace, Dalrymple-Alford, & Roger, 2010). Plusieurs études se sont penchées sur les bases corticales des atteintes exécutives dans la MP (Biundo et al., 2013; Filoteo, Reed, Litvan, & Harrington, 2014; J. E. Lee et al., 2014; Mak, Zhou, et al., 2014). Les résultats varient considérablement en fonction des différents aspects des fonctions exécutives qui ont été investigués, mais l'atteinte exécutive serait au moins associée à l'amincissement du cortex préfrontal dorsolatéral, du cortex pariétal supérieur, du cuneus et du cortex temporal (Pereira et al., 2014). Le cortex préfrontal dorsolatéral joue un rôle central dans les fonctions exécutives, étant impliqué dans les tâches requérant de la flexibilité mentale et de la mémoire de travail (Barbey, Koenigs, & Grafman, 2013; Kondo et al., 2004). Autrement, les fonctions attentionnelles dépendent de plusieurs mécanismes de contrôle qui impliqueraient au moins un système frontopariétal dorsal et bilatéral qui attribue les ressources cognitives selon le stimulus attendu (Pessoa, Kastner, & Ungerleider, 2002) et un système ventral davantage latéralisé à droite qui attribue la priorité attentionnelle aux stimuli saillants (Yantis & Jonides, 1984). Le système

frontopariétal implique le cortex préfrontal dorsolatéral et le lobule pariétal supérieur (Pessoa et al., 2002), là où nous identifions des anomalies en association aux déficits attentionnels et exécutifs.

Dans le TCSPi, nous montrons également que les déficits mnésiques sont associés à l'amincissement du cortex temporal antérieur et postérieur (s'étendant au cortex insulaire) et du cuneus (Annexe 3J). Dans la MP, les déficits mnésiques ont été associés à des dysfonctions dopaminergiques au niveau des réseaux exécutifs fronto-striataux qui interfèrent avec la récupération et l'organisation en mémoire (Anderson & Green, 2001; Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes, & Larsen, 2011; Wagner, Shannon, Kahn, & Buckner, 2005). Des évidences suggèrent également que des atteintes dopaminergiques dans les structures du lobe temporal médian, surtout de la formation hippocampique, interféreraient avec les processus de plasticité synaptique responsables de l'encodage de l'information en mémoire (Calabresi, Castrioto, Di Filippo, & Picconi, 2013). L'amincissement cortical que nous identifions en lien avec les déficits mnésiques correspond principalement à des régions du lobe temporal, ce qui va dans le sens de l'implication de cette région dans la mémoire épisodique (Moscovitch, Cabeza, Winocur, & Nadel, 2016). Ceci converge avec les études rapportant un amincissement cortical dans les régions temporales et cunéales qui corrèle avec les déficits de mémoire chez les patients MP (Gerrits et al., 2016; Pagonabarraga et al., 2013; Pellicano et al., 2012; Pereira et al., 2014). Nous trouvons également un amincissement du cortex temporal limité à l'hémisphère gauche, ce qui converge avec la nature verbale de notre tâche de mémoire épisodique.

Enfin, l'étude 3 montre une association entre les déficits visuospatiaux et un amincissement cortical diffus qui touche le cortex frontal dorsolatéral, dorsomédian et ventrolatéral, le cortex temporal antérieur et postérieur, le précuneus et le cortex occipital (portions latérale et cunéale) (Annexe 3K). Les déficits visuospatiaux dans le TCSP sont associés à l'étendue des déficits cognitifs (Gagnon et al., 2012). Ceci

converge avec le patron d'anomalies morphologiques plus étendu lié aux déficits visuospatiaux comparativement à ceux des deux autres domaines cognitifs. Dans la DCL, les déficits visuospatiaux sont fréquents, étant retrouvés chez 71 % des patients comparativement à 40 % des patients avec une maladie d'Alzheimer (Wood, Firbank, et al., 2013), et ils prédisent l'évolution de l'atteinte cognitive globale (Hamilton et al., 2008). Les patients DCL qui présentent des déficits visuospatiaux montrent un déclin cognitif et fonctionnel plus rapide que ceux sans déficits visuospatiaux (Hamilton et al., 2008; Wood, Watson, et al., 2013). Les déficits visuospatiaux sont rapportés dans la MP où ils prédisent aussi le déclin cognitif (Compta et al., 2013; Kulkarni, Lafaver, & Tarsy, 2013; Saur et al., 2012; Williams-Gray et al., 2009). En effet, les prédicteurs les plus importants du déclin cognitif global dans la MP incluent une performance plus faible aux tâches neuropsychologiques « postérieures » comme les fonctions visuospatiales et l'activation lexicale sémantique (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007). Les déficits visuospatiaux sont associés à l'amincissement du cortex temporal, insulaire et occipital latéral dans la MP avec TCL (Garcia-Diaz et al., 2017). Ils seraient également associés au syndrome dysexécutif typiquement rapporté dans la MP (Dubois & Pillon, 1997) et l'étendue de l'amincissement dans le cortex frontal que nous retrouvons va également dans le sens d'une implication plus exécutive des atteintes visuospatiales, surtout en raison de la nature des tâches cognitives utilisées. En effet notre étude utilise la copie de la Figure complexe de Rey et le sous-test des blocs du WAIS-III dont les exigences cognitives ne sont pas spécifiques aux fonctions visuospatiales mais nécessitent également l'implication de fonctions praxiques et exécutives (Weil et al., 2016).

Nos résultats montrent aussi une association entre les déficits mnésiques ou visuospatiaux et une expansion de la surface de l'hippocampe droit (Annexe 3L et Annexe 3M). Une augmentation du volume local ainsi qu'une hyperperfusion dans les hippocampes ont été documentées chez les patients TCSPi (Scherfler et al., 2011; Vendette et al., 2012). Une perfusion augmentée dans les hippocampes prédit la

conversion vers une synucléinopathie dans le TCSPi (Dang-Vu et al., 2012). Ainsi, l'hippocampe droit pourrait représenter un marqueur de vulnérabilité dans le TCSPi qui corrèle avec la symptomatologie cognitive et perceptuelle des patients. Ceci va dans le sens de l'accumulation de pathologie de type Lewy dans les aires limbiques qui prédit le développement de la démence chez les patients MP (Kovari et al., 2003), affectant sévèrement le cortex entorhinal et les sections CA2 et CA3 de l'hippocampe (Armstrong et al., 2014). Dans la MP, la présence d'atteintes morphologiques au niveau de l'hippocampe est cependant équivoque en raison de certaines études rapportant une diminution du volume, surtout en présence de TCL, qui ne sont pas répliquées par d'autres études qui ne trouvent aucune différence par rapport aux sujets sains (Yang & Yu, 2017). De façon similaire, dans la DCL, la préservation relative des structures du lobe temporal médian fait partie des biomarqueurs qui supportent la présence d'une DCL (McKeith et al., 2017), surtout en comparaison à la maladie d'Alzheimer où les atteintes temporales internes sont considérablement plus prononcées et associées à des déficits mnésiques sévères (Yousaf et al., 2018). Les patients DCL montrent tout de même une réduction du volume de matière grise dans l'hippocampe et les lobes temporaux par rapport aux sujets sains (R. Barber et al., 2000; Burton et al., 2002; Delli Pizzi et al., 2016; Watson et al., 2015). En résumé, les patients TCSPi ont des déficits mnésiques qui s'associent à des anomalies morphologiques corticales et sous-corticales (hippocampiques) cohérentes avec ce qui est retrouvé dans les synucléinopathies.

Les cortex temporaux postérieurs et occipitaux sont d'autres régions vers lesquelles convergent les déficits attentionnels, exécutifs, mnésiques et visuospatiaux des patients TCSPi (Annexe 3I, Annexe 3J et Annexe 3K). Les régions postérieures présentent une morphologie corticale anormale dans la DCL et la MP (Yousaf et al., 2018), qui s'associe aux déficits neuropsychologiques retrouvés chez ces patients (Segura et al., 2014). De plus, la présence d'une diminution de la perfusion ou du métabolisme dans les lobes occipitaux fait également partie des critères diagnostiques

de la DCL (McKeith et al., 2017). Ainsi, puisque les patients TCSPi avec des déficits cognitifs sont plus à risque de développer une synucléinopathie (Génier Marchand et al., 2017; Génier Marchand et al., 2018) et que les déficits cognitifs partagent tous un amincissement du cortex occipital, il se pourrait que la pathologie postérieure soit donc centrale à la transition vers la DCL dans le TCSPi.

5.2.3 Les déficits perceptuels et autonomiques

Les patients TCSPi ont également des atteintes perceptuelles et autonomiques qui peuvent apparaître de façon précoce (T. Miyamoto et al., 2006; T. Miyamoto, Miyamoto, Iwanami, & Hirata, 2010; Postuma et al., 2011; Postuma, Gagnon, et al., 2009b; Stiasny-Kolster et al., 2005). Ceci va dans le sens des dépôts d'alpha-synucléine qui commenceraient au niveau des régions caudales du tronc cérébral et du système olfactif (Braak et al., 2004). Les atteintes perceptuelles rapportées dans le TCSPi concernent entre autres l'olfaction (Postuma et al., 2011; Postuma, Gagnon, et al., 2009b). Dans l'étude 3, les performances olfactives plus faibles des patients TCSPi corrôlaient avec un amincissement cortical dans les régions occipitales latérales et cunéales (Annexe 3N). Dans le TCSPi, les troubles olfactifs prédisent le développement d'une synucléinopathie (Fantini et al., 2006; Mahlknecht et al., 2015; Postuma et al., 2011; Stiasny-Kolster et al., 2005). Ceci va dans le sens de la présence de troubles olfactifs sévères qui affectent entre 50 et 97 % des patients avec une MP (Haehner et al., 2009; D. H. Lee et al., 2015; Rahayel et al., 2012). Les troubles olfactifs dans le TCSPi sont associés à l'hypoperfusion de plusieurs régions cérébrales dont le gyrus occipital (Vendette et al., 2011), où nous retrouvons notre association avec l'épaisseur corticale. Peu d'études supportent une implication directe du cortex occipital dans l'olfaction bien qu'il ait été montré que l'activation fonctionnelle cérébrale au cours de tâches de dénomination et d'appariement

d'odorants impliquerait le lobe occipital, possiblement en raison de processus relatifs à l'imagerie mentale (Qureshy et al., 2000). Ainsi, tel que mentionné précédemment, l'amincissement du cortex occipital pourrait être un marqueur de progression de la pathologie dans le TCSPi plutôt qu'être associé directement aux déficits olfactifs chez ces patients.

Les patients TCSPi montrent également des anomalies de la discrimination des couleurs (Postuma, Gagnon, et al., 2009b). Dans l'étude 3, les déficits de la discrimination des couleurs corrélaient avec un amincissement cortical de la région occipitale cunéale (Annexe 3O), une augmentation de l'aire de la surface cunéale (Annexe 3P) et une expansion de la surface de l'hippocampe droit (Annexe 3Q). La présence de déficits de la discrimination des couleurs dans le TCSPi est associée à un risque plus élevé de développer une synucléinopathie (Postuma et al., 2011). Ceci converge avec les déficits de la discrimination des couleurs rapportés dans la MP et la DCL (Bohnen et al., 2017; Brandt et al., 2017; Flanigan, Khosravi, Leverenz, & Tousi, 2018; Postuma, Gagnon, et al., 2009b; Price, Feldman, Adelberg, & Kayne, 1992). Dans le TCSP, la discrimination des couleurs corrèle également avec une perfusion anormale dans plusieurs régions incluant une hyperperfusion bilatérale dans le gyrus occipital moyen (Vendette et al., 2011) et dans l'hippocampe (Dang-Vu et al., 2012), soit les deux régions où nous retrouvons nos corrélations. Bien que la région occipitale soit activée au cours d'une tâche de stimulation chromatique (Beauchamp, Haxby, Jennings, & DeYoe, 1999), les bases neuroanatomiques des déficits de la discrimination des couleurs dans les synucléinopathies demeurent encore à être investiguées. Dans la MP, elles impliqueraient à tout le moins des anomalies de la matière blanche des régions postérieures (Bertrand et al., 2012). De plus, au plan morphologique, la double association que nous identifions chez les patients, soit celle d'un cortex cérébral aminci en présence d'une surface plus étendue, a déjà été rapportée dans la MP (Gerrits et al., 2016; Jubault et al., 2011). Tel que mentionné pour l'olfaction, l'association avec la morphologie occipitale peut également être liée

à la progression de la pathologie des patients, d'autant plus que les atteintes de la discrimination des couleurs s'associent chez les patients MP à plusieurs autres marqueurs de sévérité comme la sévérité de la symptomatologie motrice axiale (Bohnen et al., 2017; Oh et al., 2011), la vitesse motrice (Muller, Kuhn, Buttner, & Przuntek, 1999; Muller, Meisel, Russ, & Przuntek, 2003) et la performance cognitive (Bertrand et al., 2012).

Les patients TCSPi montrent des signes et symptômes de dysautonomie (Ferini-Strambi et al., 2014), qui diffèrent significativement des sujets contrôles au moins 5 ans avant le diagnostic d'une synucléinopathie (Postuma et al., 2013). La dysautonomie inclut de nombreuses manifestations, notamment cardiaques, urinaires, érectiles et digestives, qui ont toutes été rapportées dans le TCSPi (Postuma et al., 2013; Postuma, Lanfranchi, Blais, Gagnon, & Montplaisir, 2010). L'origine de la dysautonomie proviendrait notamment des dépôts d'alpha-synucléine dans les régions impliquées dans les fonctions autonomes comme les neurones pré-moteurs du système nerveux central, les neurones pré-ganglionnaires et les ganglions autonomes périphériques (Cersosimo & Benarroch, 2013; Coon, Cutsforth-Gregory, & Benarroch, 2018). Dans l'étude 3, la sévérité de l'hypotension orthostatique chez les patients TCSPi était associée à un amincissement du cortex occipital latéral et du cortex temporal latéral (Annexe 3R). L'hypotension orthostatique est la manifestation la plus précoce dans le TCSPi, la période prodromale pouvant s'étendre chez certains patients jusqu'à 20 ans avant la conversion vers une synucléinopathie (Postuma et al., 2013). Ceci converge avec la prévalence d'hypotension orthostatique dans la MP variant entre 20 et 50 % des patients (Chaudhuri & Schapira, 2009). Les bases de l'hypotension orthostatique dans la MP sont encore en investigation, mais elles impliqueraient au moins les noyaux du bulbe ventrolatéral rostral (Benarroch et al., 2005), qui sont impliqués dans le maintien du tonus vasomoteur sympathique (Guyenet, 2006). Comme pour les biomarqueurs précédents, l'implication des cortex occipitaux et temporaux dans l'hypotension orthostatique des patients TCSPi peut

être associée avec la progression de la pathologie, d'autant plus que la présence d'hypotension orthostatique dans la MP serait souvent associée à la présence de troubles cognitifs (Allcock et al., 2006; Hohler et al., 2012; Pilleri et al., 2013).

5.3 Limites et avenues de recherche futures

Les études effectuées dans le cadre de cette thèse doctorale présentent des limites. Premièrement, bien que les patients TCSPi de cette cohorte soient suivis annuellement, nous n'avons pas pu étudier les bases neuroanatomiques qui prédisent le développement d'une synucléinopathie en raison du faible échantillon de patients ayant converti. Le suivi des patients sera donc essentiel pour connaître le potentiel prédictif des anomalies morphologiques de la matière grise que nous avons identifiées.

Deuxièmement, près du quart des patients MP avec TCL reviennent à un fonctionnement cognitif normal au cours d'un suivi longitudinal (Pedersen, Larsen, Tysnes, & Alves, 2017). Le suivi longitudinal de nos patients permettra de suivre leur évolution cognitive afin de comparer la morphologie cérébrale de ceux qui évoluent vers des atteintes cognitives par rapport à ceux qui reviennent à un fonctionnement cognitif normal. De plus, le suivi longitudinal permettra de constituer différents sous-groupes de patients TCSPi avec TCL, comme ceux dont le diagnostic de TCL est stable sur plusieurs années (donc qui ne reviennent pas à un fonctionnement cognitif normal), ceux qui reviennent à un fonctionnement cognitif normal et ceux qui évoluent vers un trouble neurocognitif majeur, afin d'exclure les mauvaises classifications et avoir une idée plus claire des changements morphologiques associés au statut cognitif. L'étude des patients TCSPi avec TCL dont le fonctionnement cognitif revient à la normale est importante car il a été montré que les patients MP ayant déjà présenté un diagnostic de TCL sont plus à risque de développer un TCL

dans le futur par rapport à ceux n'ayant jamais reçu de diagnostic de TCL (Jones, Kuhn, & Szymkowicz, 2017). L'investigation des bases anatomiques qui permettent la réversibilité du TCL dans le TCSPi est d'intérêt car elle pourrait renseigner sur l'effet de facteurs protecteurs comme la réserve cognitive ou la réserve neurale (Bennett, 2017; Tucker & Stern, 2011). Les études longitudinales de cohortes ont rapporté un taux annuel de réversibilité du TCL allant de 16 à 25 % (Gao et al., 2014; Koepsell & Monsell, 2012; Unverzagt et al., 2007). Toutefois, une telle investigation va également nécessiter de prendre en considération les autres facteurs de risques de TCL dont certains sont réversibles comme les facteurs vasculaires. En effet, plusieurs patients présentant un TCL d'origine vasculaire, qui inclut les effets de plusieurs facteurs de risques comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, le tabagisme, l'alcoolisme et une histoire d'AVC, reviennent à une cognition normale au cours d'un suivi (Salvadori et al., 2018). De plus, plusieurs interventions non-pharmacologiques comme l'entraînement cognitif et l'exercice physique contribuent à améliorer la performance dans certains domaines cognitifs comme l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives (Rojas et al., 2013; Öhman, Savikko, Strandberg, & Pitkälä, 2014), ce qui peut influencer la persistance du diagnostic de TCL chez les patients.

Troisièmement, une autre limite de nos études est d'avoir étudié les anomalies purement au niveau anatomique. En effet, elles identifient en partie les bases neuroanatomiques des déficits moteurs, cognitifs, perceptuels et autonomiques du TCSPi, mais elles ne renseignent pas sur les anomalies fonctionnelles sous-tendant ces déficits. Ainsi, afin de mieux comprendre les bases pathophysiologiques des déficits moteurs et cognitifs dans le TCSPi, les études pourront adopter des méthodologies déjà employées fréquemment dans la MP comme de l'IRM fonctionnel avec une tâche de *finger tapping*. De telles études permettront de mieux associer les performances anormales à des anomalies au niveau cérébral chez les patients TCSPi. Nos études ne permettent pas non plus de comprendre comment les

différentes anomalies anatomiques que nous retrouvons sont associées entre elles. De futures études pourront donc employer des techniques de tractographie anatomique ou de connectivité fonctionnelle qui chercheront à comprendre comment les régions où nous identifions des changements morphologiques communiquent avec le reste du cerveau.

Quatrièmement, bien que plusieurs métriques aient été utilisées pour explorer la morphologie de la matière grise dans le TCSPi, plusieurs autres métriques sont disponibles pour documenter les changements morphologiques survenant dans le TCSPi. Par exemple, plusieurs études ont utilisé la morphométrie basée sur la déformation afin d'étudier les changements dans le volume local cérébral (Gaser, Nenadic, Buchsbaum, Hazlett, & Buchsbaum, 2001). Cette technique a été montrée comme détectant plus précisément les changements morphologiques de volume chez les patients MP comparativement à la VBM (Borghammer et al., 2010; Boucetta et al., 2016). Plusieurs études ont également investigué plus en profondeur la morphologie des sillons cérébraux dans la MP et ont rapporté des anomalies concernant la gyrification locale du cerveau (Pereira et al., 2012; Sterling, Wang, et al., 2016; Xu et al., 2017; Zarei et al., 2013). De plus, notre étude de la surface sous-corticale s'est strictement intéressée aux structures dont un modèle de surface était disponible à l'intérieur du logiciel FSL-FIRST (Patenaude et al., 2011). Ceci n'a donc pas permis l'investigation morphologique d'autres structures d'intérêt dans les synucléinopathies comme la substance noire et le noyau sous-thalamique. De futures études pourront donc s'intéresser à ces différentes métriques et structures dans le TCSPi et investiguer comment elles s'associent aux changements morphologiques que nous avons identifiés dans nos études.

Cinquièmement, tout comme nous avons stratifié les patients sur la base de la présence d'un TCL afin de mieux comprendre les bases neuroanatomiques du TCSPi, de futures études devront poursuivre la stratification en employant des échantillons

plus grands et en caractérisant plus précisément le TCL en ses différents sous-types. Pour mieux comprendre les déficits moteurs des patients TCSPi, une stratification motrice devra également être élaborée afin de tenir en compte plusieurs caractéristiques qui peuvent influencer les bases neuroanatomiques observées dans nos études, comme la dominance manuelle et la latéralisation des signes moteurs déjà présents chez les patients. De futures études employant des approches guidées par les données pourront également chercher à produire des sous-types encore plus détaillés de patients TCSPi en intégrant les données extraites d'analyses de neuroimagerie aux données cliniques.

CONCLUSION

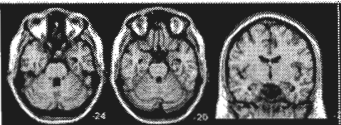
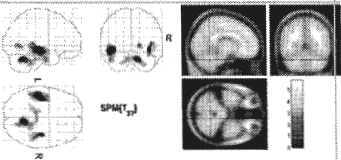
Dans cette thèse, nous avons étudié la morphologie de la matière grise dans le TCSPi et son association aux déficits cliniques des patients. Les patients TCSPi montrent une réduction du volume de matière grise, un amincissement du cortex et une contraction anormale de la surface des structures sous-corticales. Les atteintes concernent principalement les régions fronto-cingulaires et les corps striés. Ces anomalies est toutefois fortement influencées par la présence d'un TCL chez les patients. En effet, la majorité des atteintes corticales et toutes les atteintes sous-corticales sont seulement retrouvées en présence d'un TCL dans le TCSPi. Les patients TCSPi sans TCL ont toutefois un amincissement cortical dans la région frontale médiane au niveau des zones motrices. Nous avons également contribué à la clarification des bases neuroanatomiques de la symptomatologie clinique des patients TCSPi. Au niveau moteur, les anomalies de la matière grise étaient associées à la sévérité du parkinsonisme, au ralentissement moteur (bradykinésie) et à l'activité musculaire en SP. Au niveau cognitif, les anomalies de la matière grise étaient associées aux déficits attentionnels, exécutifs, mnésiques et visuospatiaux. Aux niveaux perceptuel et autonome, les anomalies morphologiques s'associaient à l'hyposmie, aux déficits de la discrimination des couleurs et à la sévérité de l'hypotension orthostatique. Ainsi, les patients TCSPi présentent des anomalies morphologiques de la matière grise, qui s'associent à la symptomatologie clinique des patients et qui sont fortement (mais pas exclusivement) influencées par le TCL. De futures études devront poursuivre les efforts de stratification entamés par nos études et intégrer d'autres techniques de neuroimagerie afin de mieux comprendre l'impact des processus pathophysiologiques du TCSPi sur la morphologie de la matière grise.

ANNEXE A

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES
DES ÉTUDES ANTÉRIEURES DE VOLUMÉTRIE DANS LE TCSPi

Études	Scherfler et al. (2011)		Hanyu et al. (2012)		Rolinski et al. (2016)		Ellmore et al. (2010)	
Groupes	Patients TCSPi	CTRL	Patients TCSPi	CTRL	Patients TCSPi	CTRL	Patients TCSPi	CTRL
Caractéristiques cliniques								
Échantillon, n	26	14	20	18	26	23	5	7
Sexe (% hommes)	81	71	85	50	85	n.d.	80	57
Âge (É-T)	67.4 (4.9)	64.5 (5.2)	69 (7)	71 (8)	67.0 (7.7)	n.d.	52.6 (10.1)	54.0 (7.8)
Niveau de scolarité	n.d.	n.d.	13 (2)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Durée du TCSPi (É-T)	9.2 (6.4)	-	6 (5)	-	7.0 (3.6)	-	n.d.	-
Score de MMSE	n.d.	n.d.	28 (2)	28 (1)	27.3 (1.7)	29.3 (1.0)	n.d.	n.d.

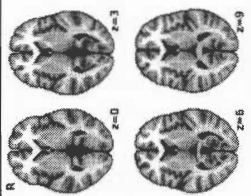
Caractéristiques méthodologiques, techniques et statistiques				
Champ magnétique	1.5T	1.5T	3T	3T
Bobines de réception	8 canaux	n.d.	12 canaux	n.d.
Type d'acquisition	MPRAGE	MPRAGE	MPRAGE	MPRAGE
Temps de répétition	1700 ms	1950 ms	2040 ms	8.4 ms
Temps d'écho	2.98 ms	4.38 ms	4.7 ms	3.9 ms
Temps d'inversion	1100 ms	1100 ms	900 ms	<i>n.d.</i>
Épaisseur des tranches	1.2 mm	1 mm	1 mm	1 mm
Matrice	256x256 mm	256x256 mm	<i>n.d.</i>	256x256 mm
Champ de vision	220x180 mm	250x250 mm	<i>n.d.</i>	240 mm
Technique d'analyse	VBM	VBM	VBM	Volumétrie globale sous-corticale
Logiciel d'analyse	SPM8	SPM2	FSL-VBM	FreeSurfer (4.5.0)
Noyau de lissage	4x4x4 mm	9 mm	n.d.	-
Covariables	Âge et VIT	n.d.	n.d.	Avec et sans VIT

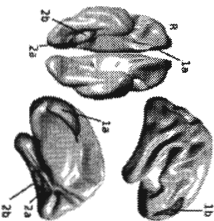
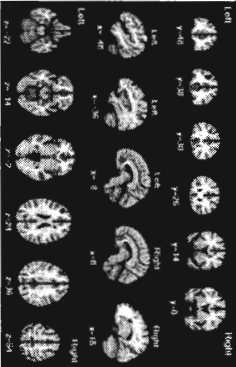
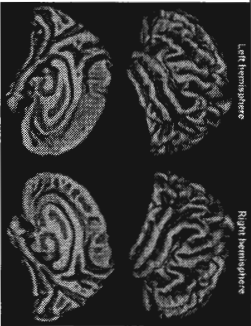
				(MG+MB)
Résultats	↑ densité de MG dans les 2 hippocampes chez TCSPi	↓ volume dans le lobe antérieur cérébelleux bilatéral, le tegmentum pontique bilatéral et le gyrus parahippocampique gauche	Aucune différence	↓ volume dans les putamens
Carte			-	-

CTRL = contrôles ; É-T = écart-type ; MB = matière blanche ; MG = matière grise ; MMSE = Mini-Mental State Examination ; MPRAGE = *magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence* ; n.d. = non disponible ; T = tesla ; TCSPi = trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique ; VBM = morphométrie voxel par voxel ; VIT = volume intracrânien total.

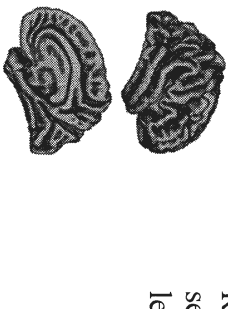
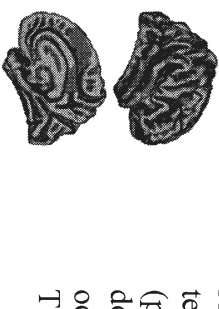
ANNEXE B

RÉSUMÉ DES ANOMALIES ANATOMIQUES CORTICALES ET SOUS-CORTICALES ENTRE LES PATIENTS ET
LES CONTRÔLES

Contraste	Étude	Métrique	Carte	Résultats
A 24 patients TCSPi 42 contrôles	1	Volume local		Réduction dans le sillon frontal supérieur droit chez les patients TCSPi

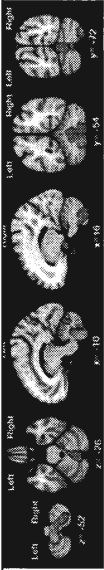
B			24 patients	1	Épaisseur corticale		Amincissement dans le lobe frontal médian droit, s'étendant à au cortex préfrontal dorsolatéral, et dans le cortex lingual et fusiforme chez les patients TCSPi
			42 contrôles				
C			41 patients	2	Volume local		Réduction dans les lobes frontaux bilatéraux et dans le noyau caudé droit chez les patients TCSPi
			41 contrôles				
D			41 patients	2	Épaisseur corticale		Amincissement dans les cortex bilatéraux frontaux médians, s'étendant du cortex orbitofrontal au cortex paracentral chez les patients TCSPi
			41 contrôles				
E			41 patients	2	Volume global sous-cortical	-	Réduction globale dans le putamen droit chez les patients TCSPi
			41 contrôles				

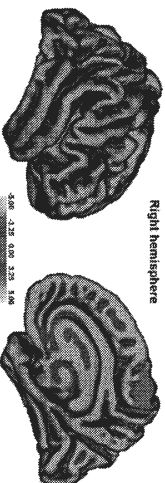
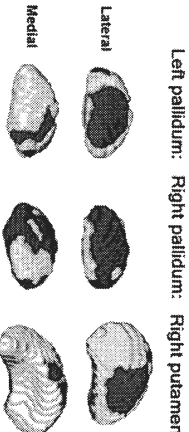
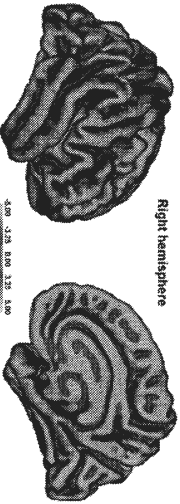
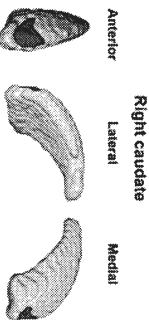
F	41 patients 41 contrôles	2	Surface sous-corticale	Lateral cluster: Superior Anterior Posterior Inferior Medial cluster: Superior Anterior Posterior Inferior	Contraction dans le globus pallidus gauche chez les patients TCSPi
G	41 patients 41 contrôles	2	Surface sous-corticale	Lateral cluster: Superior Anterior Posterior Inferior Medial cluster: Superior Anterior Posterior Inferior Left putamen Anterior Posterior Right putamen Anterior Posterior	Tendances vers une contraction dans les putamens chez les patients TCSPi
H	35 patients TCSPi sans TCL 41 contrôles	3	Épaisseur corticale	Left hemisphere Right hemisphere	Amincissement du cortex frontal dorsomédian et du cortex précentral chez les patients TCSPi sans TCL
I	17 patients TCSPi avec TCL 41 contrôles	3	Épaisseur corticale	Left hemisphere Right hemisphere	Amincissement bilatéral du cortex temporal, insulaire, frontal (principalement dorsomédian) et cingulaire chez les patients TCSPi avec TCL

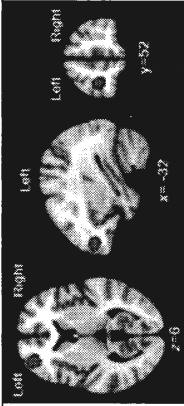
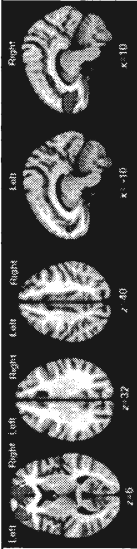
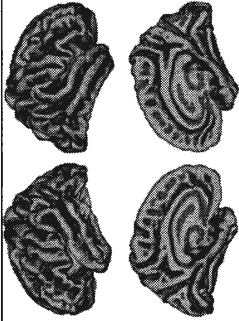
J				Left hemisphere		Right hemisphere		Réduction dans le cortex sensorimoteur gauche chez les patients TCSPi avec TCL	
17 patients avec TCL	TCSPi	3	Volume cortical						
41 contrôles									
K				Left hemisphere		Right hemisphere		Amincissement du cortex temporel, insulaire, frontal (principalement dorsomédian), cingulaire et occipital chez les patients TCSPi avec TCL	
17 patients avec TCL	TCSPi	3	Épaisseur corticale						
35 patients sans TCL									
L				Left pallidum		Left putamen		Contraction dans le globus pallidus, le putamen et le thalamus chez les patients TCSPi avec TCL	
17 patients avec TCL	TCSPi	3	Surface sous-corticale						
41 contrôles									
M				Left putamen		Left thalamus		Contraction dans le putamen et le thalamus chez les patients TCSPi avec TCL	
17 patients avec TCL	TCSPi	3	Surface sous-corticale						
35 TCSPi sans TCL									

ANNEXE C

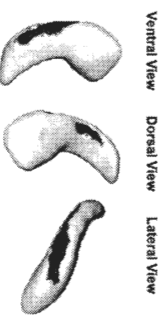
RÉSUMÉ DES CORRÉLATIONS ENTRE LES MÉTRIQUES CORTICALES ET SOUS-CORTICALES ET LES
VARIABLES CLINIQUES DANS LE TCSP

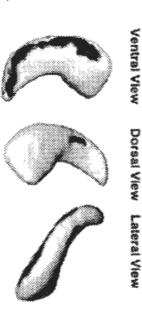
Variable	Étude	Métrique	Carte	Résultats
Corrélations motrices				
A Sévérité du parkinsonisme (UPDRS-III)	2	Volume sous-cortical	-	Corrélation négative dans le noyau caudé droit
B Sévérité du parkinsonisme (UPDRS-III)	2	Volume local		Corrélation positive dans le cervelet

C	<i>Finger tapping</i> alterné – main droite	2	Épaisseur corticale		Corrélation positive dans le cortex paracentral et le lobule pariétal supérieur
D	<i>Finger tapping</i> alterné – main droite	2	Surface sous-corticale		Corrélation positive dans le globus pallidus et le putamen
E	<i>Finger tapping</i> alterné – main gauche	2	Épaisseur corticale		Corrélation positive dans le lobule pariétal supérieur
F	Activité phasique en SP	2	Surface sous-corticale		Corrélation négative dans le noyau caudé
Corrélations cliniques					

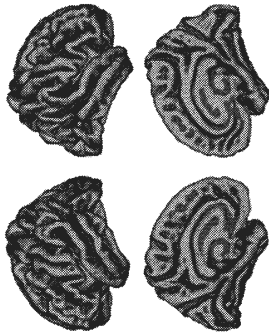
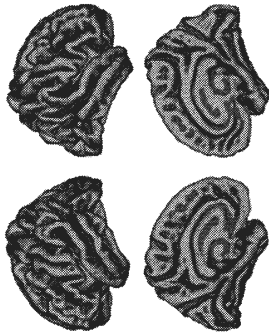
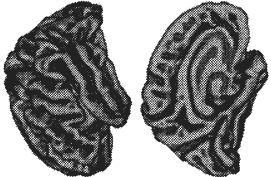
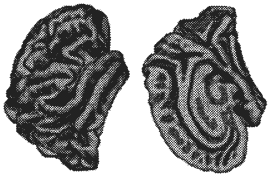
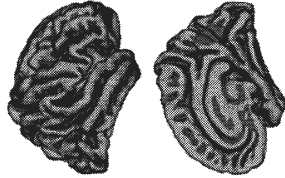
G	Âge d'apparition du TCSPi	2	Volume local		Corrélation positive dans le lobe frontal ventrolatéral
H	Durée du TCSPi (depuis symptômes auto-rapportés)	2	Volume local		Corrélation négative dans le lobe frontal ventromédian, ventrolatéral et cingulaire
Corrélations cognitives					
I	Attention et fonctions exécutives	3	Épaisseur corticale		Corrélation positive dans le cortex frontal, postérieur, temporal et occipital
J	Apprentissage et mémoire	3	Épaisseur corticale		Corrélation positive dans le cortex temporal antérieur et postérieur et dans le cortex occipital

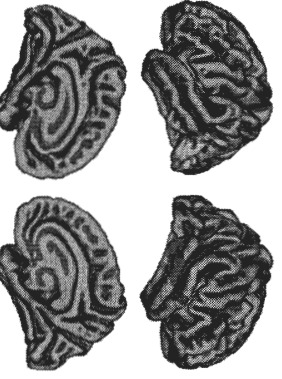
K	Fonctions visuospatiales	3	Épaisseur corticale		Corrélation positive dans le cortex frontal, temporal antérieur et postérieur, pariétal (précuneus) et occipital
----------	--------------------------	---	---------------------	---	--

L	Apprentissage et mémoire	3	Surface sous-corticale		Corrélation négative dans l'hippocampe droit
----------	--------------------------	---	------------------------	---	--

M	Fonctions visuospatiales	3	Surface sous-corticale		Corrélation négative dans l'hippocampe droit
----------	--------------------------	---	------------------------	---	--

Corrélations perceptuelles et autonomiques

N	Olfaction (UPSIT)	3	Épaisseur corticale	Corrélation positive dans le cortex occipital	
					
O	Discrimination des couleurs (FM-100)	3	Épaisseur corticale	Corrélation négative dans le cortex occipital	
					
P	Discrimination des couleurs (FM-100)	3	Aire de surface corticale	Corrélation positive dans le cortex pariétal (précuneus) et occipital	
					

Q	Discrimination des couleurs (FM-100)	3	Surface sous-corticale	Ventral View Dorsal View Lateral View 	Corrélation positive dans l'hippocampe droit
R	Hypotension orthostatique	3	Épaisseur corticale		Corrélation négative dans le cortex occipital et temporal

RÉFÉRENCES

- Aarsland, D. (2016). Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1, S144-148. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.034
- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 13(4), 217-231. doi:10.1038/nrneurol.2017.27
- Albin, R. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Consens, F. B., Wernette, K., Frey, K. A., & Aldrich, M. S. (2000). Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 55(9), 1410-1412.
- Allcock, L. M., Kenny, R. A., Mosimann, U. P., Tordoff, S., Wesnes, K. A., Hildreth, A. J., & Burn, D. J. (2006). Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: association with cognitive decline? *Int J Geriatr Psychiatry*, 21(8), 778-783. doi:10.1002/gps.1562
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *The International Classification of Sleep Disorders — Third Edition (ICSD-3)* (3rd ed.). Darien, Ill.: American Academy of Sleep Medicine.
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., . . . Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260. doi:10.1212/WNL.0000000000000842
- Anderson, M. C., & Green, C. (2001). Suppressing unwanted memories by executive control. *Nature*, 410(6826), 366-369. doi:10.1038/35066572
- Apostolova, L. G., Beyer, M., Green, A. E., Hwang, K. S., Morra, J. H., Chou, Y. Y., . . . Thompson, P. M. (2010). Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord*, 25(6), 687-695. doi:10.1002/mds.22799
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mezenge, F., Perrotin, A., . . . Chetelat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *Neuroimage*, 83, 450-457. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.053
- Armstrong, R. A., Kotzbauer, P. T., Perlmuter, J. S., Campbell, M. C., Hurth, K. M., Schmidt, R. E., & Cairns, N. J. (2014). A quantitative study of alpha-synuclein pathology in fifteen cases of dementia associated with Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 121(2), 171-181. doi:10.1007/s00702-013-1084-z

- Arnaldi, D., De Carli, F., Picco, A., Ferrara, M., Accardo, J., Bossert, I., . . . Nobili, F. (2015). Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder? *Neurobiol Aging*, 36(12), 3300-3305. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.025
- Arnulf, I. (2012). REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord*, 27(6), 677-689. doi:10.1002/mds.24957
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14(6), 1238-1243. doi:10.1006/nimg.2001.0961
- Atasoy, H. T., Nuyan, O., Tunc, T., Yorubulut, M., Unal, A. E., & Inan, L. E. (2004). T2-weighted MRI in Parkinson's disease; substantia nigra pars compacta hypointensity correlates with the clinical scores. *Neurol India*, 52(3), 332-337.
- Ballmaier, M., O'Brien, J. T., Burton, E. J., Thompson, P. M., Rex, D. E., Narr, K. L., . . . Toga, A. W. (2004). Comparing gray matter loss profiles between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using cortical pattern matching: diagnosis and gender effects. *Neuroimage*, 23(1), 325-335. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.04.026
- Barber, R., Ballard, C., McKeith, I. G., Gholkar, A., & O'Brien, J. T. (2000). MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology*, 54(6), 1304-1309.
- Barber, R., McKeith, I., Ballard, C., & O'Brien, J. (2002). Volumetric MRI study of the caudate nucleus in patients with dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(3), 406-407.
- Barber, T. R., Klein, J. C., Mackay, C. E., & Hu, M. T. M. (2017). Neuroimaging in pre-motor Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 15, 215-227. doi:10.1016/j.nicl.2017.04.011
- Barber, T. R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., . . . Hu, M. T. M. (2017). Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(8). doi:10.1093/sleep/zsx071
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, 49(5), 1195-1205. doi:10.1016/j.cortex.2012.05.022
- Beauchamp, M. S., Haxby, J. V., Jennings, J. E., & DeYoe, E. A. (1999). An fMRI version of the Farnsworth-Munsell 100-Hue test reveals multiple color-selective areas in human ventral occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex*, 9(3), 257-263.
- Beaule, V., Tremblay, S., & Theoret, H. (2012). Interhemispheric control of unilateral movement. *Neural Plast*, 2012, 627816. doi:10.1155/2012/627816

- Benamer, H. T., Patterson, J., Wyper, D. J., Hadley, D. M., Macphee, G. J., & Grosset, D. G. (2000). Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord*, 15(4), 692-698.
- Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Low, P. A., Boeve, B. F., Sandroni, P., & Parisi, J. E. (2005). Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain*, 128(Pt 2), 338-344. doi:10.1093/brain/awh376
- Benninger, D. H., Thees, S., Kollias, S. S., Bassetti, C. L., & Waldvogel, D. (2009). Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol*, 256(2), 256-263. doi:10.1007/s00415-009-0092-2
- Bertrand, J. A., Bedetti, C., Postuma, R. B., Monchi, O., Genier Marchand, D., Jubault, T., & Gagnon, J. F. (2012). Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Mov Disord*, 27(14), 1781-1788. doi:10.1002/mds.25272
- Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(3), 254-259. doi:10.1136/jnnp.2006.093849
- Biundo, R., Calabrese, M., Weis, L., Facchini, S., Ricchieri, G., Gallo, P., & Antonini, A. (2013). Anatomical correlates of cognitive functions in early Parkinson's disease patients. *PLoS One*, 8(5), e64222. doi:10.1371/journal.pone.0064222
- Blanc, F., Colloby, S. J., Cretin, B., de Sousa, P. L., Demuynck, C., O'Brien, J. T., . . . Taylor, J. P. (2016). Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 8, 31. doi:10.1186/s13195-016-0198-6
- Blanc, F., Colloby, S. J., Philippi, N., de Petigny, X., Jung, B., Demuynck, C., . . . Taylor, J. P. (2015). Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. *PLoS One*, 10(6), e0127396. doi:10.1371/journal.pone.0127396
- Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., & Martignoni, E. (2000). Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 62(1), 63-88.
- Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*, 1184, 15-54. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x
- Boeve, B. F., Dickson, D. W., Olson, E. J., Shepard, J. W., Silber, M. H., Ferman, T. J., . . . Benarroch, E. E. (2007). Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*, 8(1), 60-64. doi:10.1016/j.sleep.2006.08.017
- Boeve, B. F., Molano, J. R., Ferman, T. J., Lin, S. C., Bieniek, K., Tippmann-Peikert, M., . . . Silber, M. H. (2013). Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to

- screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *J Clin Sleep Med*, 9(5), 475-480. doi:10.5664/jcsm.2670
- Boeve, B. F., Molano, J. R., Ferman, T. J., Smith, G. E., Lin, S. C., Bieniek, K., . . . Silber, M. H. (2011). Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med*, 12(5), 445-453. doi:10.1016/j.sleep.2010.12.009
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (1998). REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology*, 51(2), 363-370.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., . . . Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*, 14(8), 754-762. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.015
- Bohnen, N. I., Haugen, J., Ridder, A., Kotagal, V., Albin, R. L., Frey, K. A., & Muller, M. (2017). Color discrimination errors associate with axial motor impairments in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*, 4(6), 864-869. doi:10.1002/mdc3.12527
- Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., . . . Petersen, R. C. (2012). Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol*, 71(1), 49-56. doi:10.1002/ana.22655
- Borghammer, P., Ostergaard, K., Cumming, P., Gjedde, A., Rodell, A., Hall, N., & Chakravarty, M. M. (2010). A deformation-based morphometry study of patients with early-stage Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 17(2), 314-320. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02807.x
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(18), 8452-8456. doi:10.1073/pnas.1000496107
- Boucetta, S., Salimi, A., Dadar, M., Jones, B. E., Collins, D. L., & Dang-Vu, T. T. (2016). Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. *Sci Rep*, 6, 26782. doi:10.1038/srep26782
- Bouchard, T. P., Malykhin, N., Martin, W. R., Hanstock, C. C., Emery, D. J., Fisher, N. J., & Camicioli, R. M. (2008). Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 29(7), 1027-1039. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.002
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2009). Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 201, 1-119.

- Braak, H., & Del Tredici, K. (2017). Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis*, 7(s1), S71-S85. doi:10.3233/JPD-179001
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318(1), 121-134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9
- Brandt, A. U., Zimmermann, H. G., Oberwahrenbrock, T., Isensee, J., Muller, T., & Paul, F. (2017). Self-perception and determinants of color vision in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. doi:10.1007/s00702-017-1812-x
- Broeders, M., de Bie, R. M., Velseboer, D. C., Speelman, J. D., Muslimovic, D., & Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 81(4), 346-352. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5c86
- Bronnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O. B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1), 114-124. doi:10.1037/a0020857
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, 92(3), 1087-1187. doi:10.1152/physrev.00032.2011
- Bugalho, P., da Silva, J. A., & Neto, B. (2011). Clinical features associated with REM sleep behavior disorder symptoms in the early stages of Parkinson's disease. *J Neurol*, 258(1), 50-55. doi:10.1007/s00415-010-5679-0
- Burke, R. E., Dauer, W. T., & Vonsattel, J. P. (2008). A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 64(5), 485-491. doi:10.1002/ana.21541
- Burton, E. J., Karas, G., Paling, S. M., Barber, R., Williams, E. D., Ballard, C. G., . . . O'Brien, J. T. (2002). Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17(2), 618-630.
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127(Pt 4), 791-800. doi:10.1093/brain/awh088
- Calabresi, P., Castrioto, A., Di Filippo, M., & Picconi, B. (2013). New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 12(8), 811-821. doi:10.1016/S1474-4422(13)70118-2
- Caligiuri, M. E., Nistico, R., Arabia, G., Morelli, M., Novellino, F., Salsone, M., . . . Quattrone, A. (2016). Alterations of putaminal shape in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord*, 31(5), 676-683. doi:10.1002/mds.26550

- Camicioli, R., Gee, M., Bouchard, T. P., Fisher, N. J., Hanstock, C. C., Emery, D. J., & Martin, W. R. (2009). Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(3), 187-195. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.05.002
- Camicioli, R., Moore, M. M., Kinney, A., Corbridge, E., Glassberg, K., & Kaye, J. A. (2003). Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*, 18(7), 784-790. doi:10.1002/mds.10444
- Carrière, N., Besson, P., Dujardin, K., Duhamel, A., Defebvre, L., Delmaire, C., & Devos, D. (2014). Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. *Mov Disord*, 29(7), 897-903. doi:10.1002/mds.25904
- Catalan, M. J., Ishii, K., Honda, M., Samii, A., & Hallett, M. (1999). A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 122 (Pt 3), 483-495.
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., . . . Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(9), 1272-1277. doi:10.1002/mds.21453
- Cerasa, A., Salsone, M., Morelli, M., Pugliese, P., Arabia, G., Gioia, C. M., . . . Quattrone, A. (2013). Age at onset influences neurodegenerative processes underlying PD with levodopa-induced dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(10), 883-888. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.05.015
- Cersosimo, M. G., & Benarroch, E. E. (2013). Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol*, 117, 45-57. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00005-5
- Chagas, M. H. N., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Machado-de-Sousa, J. P., Carlos Dos Santos, A., Sanches, R. F., . . . Crippa, J. A. S. (2017). Neuroimaging of major depression in Parkinson's disease: Cortical thickness, cortical and subcortical volume, and spectroscopy findings. *J Psychiatr Res*, 90, 40-45. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.02.010
- Chan, J. L., & Ross, E. D. (1988). Left-handed mirror writing following right anterior cerebral artery infarction: evidence for nonmirror transformation of motor programs by right supplementary motor area. *Neurology*, 38(1), 59-63.
- Chang, C. C., Liu, J. S., Chang, Y. Y., Chang, W. N., Chen, S. S., & Lee, C. H. (2008). (99m)Tc-ethyl cysteinyl dimer brain SPECT findings in early stage of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease patients: a correlation with neuropsychological tests. *Eur J Neurol*, 15(1), 61-65. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.02001.x
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, 8(5), 464-474. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7
- Chou, K. H., Lin, W. C., Lee, P. L., Tsai, N. W., Huang, Y. C., Chen, H. L., . . . Lin, C. P. (2015). Structural covariance networks of striatum subdivision in

- patients with Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 36(4), 1567-1584. doi:10.1002/hbm.22724
- Chow, N., Aarsland, D., Honarpisheh, H., Beyer, M. K., Somme, J. H., Elashoff, D., . . . Apostolova, L. G. (2012). Comparing hippocampal atrophy in Alzheimer's dementia and dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 34(1), 44-50. doi:10.1159/000339727
- Cincotta, M., & Ziemann, U. (2008). Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements. *Clin Neurophysiol*, 119(4), 744-762. doi:10.1016/j.clinph.2007.11.047
- Colloby, S. J., Elder, G. J., Rabee, R., O'Brien, J. T., & Taylor, J. P. (2016). Structural grey matter changes in the substantia innominata in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: a DARTEL-VBM study. *Int J Geriatr Psychiatry*. doi:10.1002/gps.4500
- Compta, Y., Parkkinen, L., O'Sullivan, S. S., Vandrovcova, J., Holton, J. L., Collins, C., . . . Revesz, T. (2011). Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*, 134(Pt 5), 1493-1505. doi:10.1093/brain/awr031
- Compta, Y., Pereira, J. B., Rios, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Bargallo, N., . . . Marti, M. J. (2013). Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(8), 717-724. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.03.009
- Compta, Y., Valente, T., Saura, J., Segura, B., Iranzo, A., Serradell, M., . . . Marti, M. J. (2015). Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric- and total-alpha-synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease. *J Neurol*, 262(2), 294-306. doi:10.1007/s00415-014-7560-z
- Coon, E. A., Cutsforth-Gregory, J. K., & Benarroch, E. E. (2018). Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Mov Disord*. doi:10.1002/mds.27186
- Cousins, D. A., Burton, E. J., Burn, D., Gholkar, A., McKeith, I. G., & O'Brien, J. T. (2003). Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study. *Neurology*, 61(9), 1191-1195.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- Dang-Vu, T. T., Gagnon, J. F., Vendette, M., Soucy, J. P., Postuma, R. B., & Montplaisir, J. (2012). Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 79(24), 2302-2306. doi:10.1212/WNL.0b013e318278b658
- De Cock, V. C., Vidailhet, M., Leu, S., Texeira, A., Apartis, E., Elbaz, A., . . . Arnulf, I. (2007). Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*, 130(Pt 2), 450-456. doi:10.1093/brain/awl363
- Delli Pizzi, S., Franciotti, R., Bubbico, G., Thomas, A., Onofrij, M., & Bonanni, L. (2016). Atrophy of hippocampal subfields and adjacent extrahippocampal

- structures in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 40, 103-109. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.010
- Desrosiers, J., Hébert, R., Bravo, G., & Dutil, E. (1995). The Purdue Pegboard Test: normative data for people aged 60 and over. *Disabil Rehabil*, 17(5), 217-224.
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*, 94(2 Pt 1), 176-178.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*, 244(1), 2-8.
- Dugger, B. N., Murray, M. E., Boeve, B. F., Parisi, J. E., Benarroch, E. E., Ferman, T. J., & Dickson, D. W. (2012). Neuropathological analysis of brainstem cholinergic and catecholaminergic nuclei in relation to rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 38(2), 142-152. doi:10.1111/j.1365-2990.2011.01203.x
- Ehrminger, M., Latimier, A., Pyatigorskaya, N., Garcia-Lorenzo, D., Leu-Semenescu, S., Vidailhet, M., . . . Arnulf, I. (2016). The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 139(Pt 4), 1180-1188. doi:10.1093/brain/aww006
- Eidelberg, D. (2009). Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. *Trends Neurosci*, 32(10), 548-557. doi:10.1016/j.tins.2009.06.003
- Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F. J., & Tatsch, K. (2000). Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, 123 (Pt 6), 1155-1160.
- Eisensehr, I., Linke, R., Tatsch, K., Kharraz, B., Gildehaus, J. F., Wetter, C. T., . . . Noachtar, S. (2003). Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep*, 26(5), 507-512.
- Eller, M., & Williams, D. R. (2009). Biological fluid biomarkers in neurodegenerative parkinsonism. *Nat Rev Neurol*, 5(10), 561-570. doi:10.1038/nrneurol.2009.135
- Ellmore, T. M., Castriotta, R. J., Hendley, K. L., Aalbers, B. M., Furr-Stimming, E., Hood, A. J., . . . Schiess, M. C. (2013). Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 36(12), 1885-1892. doi:10.5665/sleep.3222
- Ellmore, T. M., Hood, A. J., Castriotta, R. J., Stimming, E. F., Bick, R. J., & Schiess, M. C. (2010). Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(10), 645-649. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.014

- Erro, R., Vitale, C., Amboni, M., Picillo, M., Moccia, M., Longo, K., . . . Barone, P. (2013). The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One*, 8(8), e70244. doi:10.1371/journal.pone.0070244
- Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S., & Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 34(5), 619-625.
- Fantini, M. L., Postuma, R. B., Montplaisir, J., & Ferini-Strambi, L. (2006). Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull*, 70(4-6), 386-390. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.07.008
- Farnsworth, D. (1943). The Farnsworth-Munsell 100-Hue and Dichotomous Tests for Color Vision. *Journal of the Optical Society of America*, 33(10), 568-578.
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114 (Pt 5), 2283-2301.
- Feldmann, A., Illes, Z., Kosztolanyi, P., Illes, E., Mike, A., Kover, F., . . . Nagy, F. (2008). Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*, 23(1), 42-46. doi:10.1002/mds.21765
- Fereshtehnejad, S. M., Romenets, S. R., Anang, J. B., Latreille, V., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2015). New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol*, 72(8), 863-873. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0703
- Fereshtehnejad, S. M., Zeighami, Y., Dagher, A., & Postuma, R. B. (2017). Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*, 140(7), 1959-1976. doi:10.1093/brain/awx118
- Ferini-Strambi, L., Di Gioia, M. R., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M., & Cappa, S. F. (2004). Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*, 62(1), 41-45.
- Ferini-Strambi, L., Oertel, W., Dauvilliers, Y., Postuma, R. B., Marelli, S., Iranzo, A., . . . Montplaisir, J. (2014). Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol*, 261(6), 1112-1118. doi:10.1007/s00415-014-7317-8
- Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., Lin, S. C., Silber, M. H., Pedraza, O., . . . Dickson, D. W. (2011). Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 77(9), 875-882. doi:10.1212/WNL.0b013e31822c9148
- Fernandez-Arcos, A., Iranzo, A., Serradell, M., Gaig, C., & Santamaria, J. (2016). The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep*, 39(1), 121-132. doi:10.5665/sleep.5332

- Fernandez-Seara, M. A., Mengual, E., Vidorreta, M., Castellanos, G., Irigoyen, J., Erro, E., & Pastor, M. A. (2015). Resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease assessed using arterial spin-labeled perfusion fMRI. *Hum Brain Mapp*, 36(5), 1937-1950. doi:10.1002/hbm.22747
- Ferri, R., Manconi, M., Plazzi, G., Bruni, O., Vandi, S., Montagna, P., . . . Zucconi, M. (2008). A quantitative statistical analysis of the submental muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*, 17(1), 89-100. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00631.x
- Ferri, R., Rundo, F., Manconi, M., Plazzi, G., Bruni, O., Oldani, A., . . . Zucconi, M. (2010). Improved computation of the atonia index in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 11(9), 947-949. doi:10.1016/j.sleep.2010.06.003
- Filoteo, J. V., Reed, J. D., Litvan, I., & Harrington, D. L. (2014). Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29(3), 360-367. doi:10.1002/mds.25633
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20), 11050-11055. doi:10.1073/pnas.200033797
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9(2), 195-207. doi:10.1006/nimg.1998.0396
- Flanigan, P. M., Khosravi, M. A., Leverenz, J. B., & Tousi, B. (2018). Color Vision Impairment Differentiates Alzheimer Dementia From Dementia With Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 31(2), 97-102. doi:10.1177/0891988718767579
- Frauscher, B., Ehrmann, L., Zamarian, L., Auer, F., Mitterling, T., Gabelia, D., . . . Hogl, B. (2012). Validation of the Innsbruck REM sleep behavior disorder inventory. *Mov Disord*, 27(13), 1673-1678. doi:10.1002/mds.25223
- Frauscher, B., Gschliesser, V., Brandauer, E., Ulmer, H., Peralta, C. M., Muller, J., . . . Hogl, B. (2007). Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 22(10), 1464-1470. doi:10.1002/mds.21561
- Fritz, N. E., Kegelmeyer, D. A., Kloos, A. D., Linder, S., Park, A., Kataki, M., . . . Kostyk, S. K. (2016). Motor performance differentiates individuals with Lewy body dementia, Parkinson's and Alzheimer's disease. *Gait Posture*, 50, 1-7. doi:10.1016/j.gaitpost.2016.08.009
- Gagnon, J. F., Bedard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompre, S., . . . Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), 585-589.
- Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., & Génier Marchand, D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol*, 3, 82. doi:10.3389/fneur.2012.00082

- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 66(1), 39-47. doi:10.1002/ana.21680
- Garcia-Diaz, A. I., Segura, B., Baggio, H. C., Uribe, C., Campabadal, A., Abos, A., . . . Junque, C. (2017). Cortical thinning correlates of changes in visuospatial and visuoperceptual performance in Parkinson's disease: A 4-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.11.003
- Garg, A., Appel-Cresswell, S., Popuri, K., McKeown, M. J., & Beg, M. F. (2015). Morphological alterations in the caudate, putamen, pallidum, and thalamus in Parkinson's disease. *Front Neurosci*, 9, 101. doi:10.3389/fnins.2015.00101
- Gaser, C., Nenadic, I., Buchsbaum, B. R., Hazlett, E. A., & Buchsbaum, M. S. (2001). Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage*, 13(6 Pt 1), 1140-1145. doi:10.1006/nimg.2001.0771
- Gazzina, S., Premi, E., Turrone, R., Acosta-Cabronero, J., Rizzetti, M. C., Cotelli, M. S., . . . Borroni, B. (2016). Subcortical matter in the alpha-synucleinopathies spectrum: an MRI pilot study. *J Neurol*. doi:10.1007/s00415-016-8173-5
- Ge, J., Wu, P., Peng, S., Yu, H., Zhang, H., Guan, Y., . . . Wang, J. (2015). Assessing cerebral glucose metabolism in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(11), 1902. doi:10.1038/jcbfm.2015.208
- Geng, D. Y., Li, Y. X., & Zee, C. S. (2006). Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 58(2), 256-262; discussion 256-262. doi:10.1227/01.NEU.0000194845.19462.7B
- Génier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., & Gagnon, J. F. (2017). Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(1). doi:10.1093/sleep/zsw014
- Génier Marchand, D., Postuma, R. B., Escudier, F., De Roy, J., Pelletier, A., Montplaisir, J., & Gagnon, J. F. (2018). How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*. doi:10.1002/ana.25239
- Gerrits, N. J., van Loenhoud, A. C., van den Berg, S. F., Berendse, H. W., Foncke, E. M., Klein, M., . . . van den Heuvel, O. A. (2016). Cortical Thickness, Surface Area and Subcortical Volume Differentially Contribute to Cognitive Heterogeneity in Parkinson's Disease. *PLoS One*, 11(2), e0148852. doi:10.1371/journal.pone.0148852
- Gnanalingham, K. K., Byrne, E. J., Thornton, A., Sambrook, M. A., & Bannister, P. (1997). Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(3), 243-252.

- Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*, 9(1), 13-24. doi:10.1038/nrneurol.2012.242
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), 21-36. doi:10.1006/nimg.2001.0786
- Grafton, S. T. (2004). Contributions of functional imaging to understanding parkinsonian symptoms. *Curr Opin Neurobiol*, 14(6), 715-719. doi:10.1016/j.conb.2004.10.010
- Guyenet, P. G. (2006). The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*, 7(5), 335-346. doi:10.1038/nrn1902
- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci*, 18(1), 7-21.
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., . . . Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(7), 490-494. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.12.005
- Halliday, G., McCann, H., & Shepherd, C. (2012). Evaluation of the Braak hypothesis: how far can it explain the pathogenesis of Parkinson's disease? *Expert Rev Neurother*, 12(6), 673-686. doi:10.1586/ern.12.47
- Halliday, G. M., Holton, J. L., Revesz, T., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol*, 122(2), 187-204. doi:10.1007/s00401-011-0852-9
- Hamani, C., Florence, G., Heinsen, H., Plantinga, B. R., Temel, Y., Uludag, K., . . . Fonoff, E. T. (2017). Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. *eNeuro*, 4(5). doi:10.1523/ENEURO.0140-17.2017
- Hamani, C., Saint-Cyr, J. A., Fraser, J., Kaplitt, M., & Lozano, A. M. (2004). The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*, 127(Pt 1), 4-20. doi:10.1093/brain/awh029
- Hamilton, J. M., Salmon, D. P., Galasko, D., Raman, R., Emond, J., Hansen, L. A., . . . Thal, L. J. (2008). Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. *Neuropsychology*, 22(6), 729-737. doi:10.1037/a0012949
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., . . . Iwamoto, T. (2011). Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, 18(5), 784-788. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03283.x
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., . . . Iwamoto, T. (2012). Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 18(2), 136-139. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.08.023

- Haslinger, B., Erhard, P., Kampfe, N., Boecker, H., Rummeny, E., Schwaiger, M., . . . Ceballos-Baumann, A. O. (2001). Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, 124(Pt 3), 558-570.
- Heller, J., Brcina, N., Dogan, I., Holtbernd, F., Romanzetti, S., Schulz, J. B., . . . Reetz, K. (2016). Brain imaging findings in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) - A systematic review on potential biomarkers for neurodegeneration. *Sleep Med Rev*. doi:10.1016/j.smr.2016.06.006
- Henley, S. M., Ridgway, G. R., Scahill, R. I., Kloppel, S., Tabrizi, S. J., Fox, N. C., . . . Group, E. I. W. (2010). Pitfalls in the use of voxel-based morphometry as a biomarker: examples from huntington disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 31(4), 711-719. doi:10.3174/ajnr.A1939
- Högl, B., & Iranzo, A. (2017). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Other Rapid Eye Movement Sleep Parasomnias. *Continuum (Minneapolis)*, 23(4, Sleep Neurology), 1017-1034. doi:10.1212/CON.0000000000000489
- Hohler, A. D., Zuzuarregui, J. R., Katz, D. I., Depiero, T. J., Hehl, C. L., Leonard, A., . . . Ellis, T. (2012). Differences in motor and cognitive function in patients with Parkinson's disease with and without orthostatic hypotension. *Int J Neurosci*, 122(5), 233-236. doi:10.1080/00207454.2012.642038
- Holtbernd, F., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Ma, Y., Tang, C. C., Feigin, A., . . . Montplaisir, J. (2014). Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 82(7), 620-627. doi:10.1212/WNL.0000000000000130
- Hsiao, I. T., Weng, Y. H., Hsieh, C. J., Lin, W. Y., Wey, S. P., Kung, M. P., . . . Lin, K. J. (2014). Correlation of Parkinson disease severity and 18F-DTBZ positron emission tomography. *JAMA Neurol*, 71(6), 758-766. doi:10.1001/jamaneurol.2014.290
- Hwang, K. S., Beyer, M. K., Green, A. E., Chung, C., Thompson, P. M., Janvin, C., . . . Apostolova, L. G. (2013). Mapping cortical atrophy in Parkinson's disease patients with dementia. *J Parkinsons Dis*, 3(1), 69-76. doi:10.3233/JPD-120151
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Segura, B., Baggio, H. C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., . . . Tolosa, E. (2012). Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(14), 1746-1753. doi:10.1002/mds.25240
- Iranzo, A., Fernandez-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., . . . Santamaria, J. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, 9(2), e89741. doi:10.1371/journal.pone.0089741
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., & Santamaria, J. (2010). Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 11(6), 534-539. doi:10.1016/j.sleep.2010.03.006

- Iranzo, A., Lomena, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., . . . Sleep Innsbruck Barcelona, g. (2010). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*, 9(11), 1070-1077. doi:10.1016/S1474-4422(10)70216-7
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaria, J., Serradell, M., Marti, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, 5(7), 572-577. doi:10.1016/S1474-4422(06)70476-8
- Iranzo, A., Ratti, P. L., Casanova-Molla, J., Serradell, M., Vilaseca, I., & Santamaria, J. (2009). Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 32(9), 1149-1153.
- Iranzo, A., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2016). Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol*, 15(4), 405-419. doi:10.1016/S1474-4422(16)00057-0
- Iranzo, A., Santamaria, J., Valldeoriola, F., Serradell, M., Salamero, M., Gaig, C., . . . Lomena, F. (2017). Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 82(3), 419-428. doi:10.1002/ana.25026
- Iranzo, A., Stefani, A., Serradell, M., Marti, M. J., Lomena, F., Mahlknecht, P., . . . group, S. (2017). Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. doi:10.1212/WNL.00000000000004121
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., . . . Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12(5), 443-453. doi:10.1016/S1474-4422(13)70056-5
- Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomena, F., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Salamero, M., . . . Tolosa, E. (2011). Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*, 10(9), 797-805. doi:10.1016/S1474-4422(11)70152-1
- Irwin, D. J., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of alpha-synuclein, tau and amyloid-beta pathologies. *Nat Rev Neurosci*, 14(9), 626-636. doi:10.1038/nrn3549
- Jellinger, K. A. (2009). A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochim Biophys Acta*, 1792(7), 730-740. doi:10.1016/j.bbadis.2008.07.006
- Jellinger, K. A. (2014). The pathomechanisms underlying Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 14(2), 199-215. doi:10.1586/14737175.2014.877842

- Jellinger, K. A. (2017). Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)*. doi:10.1007/s00702-017-1821-9
- Jicha, G. A., Schmitt, F. A., Abner, E., Nelson, P. T., Cooper, G. E., Smith, C. D., & Markesbery, W. R. (2010). Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. *Neurobiol Aging*, 31(10), 1805-1813. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.017
- Jones, J. D., Kuhn, T. P., & Szymkowicz, S. M. (2017). Reverters from PD-MCI to cognitively intact are at risk for future cognitive impairment: Analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.12.006
- Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., . . . Gagnon, J. F. (2017). REM sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Sleep*. doi:10.1093/sleep/zsx101
- Jubault, T., Gagnon, J. F., Karama, S., Ptito, A., Lafontaine, A. L., Evans, A. C., & Monchi, O. (2011). Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *Neuroimage*, 55(2), 462-467. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.043
- Jung, Y., Boot, B. P., Mielke, M. M., Ferman, T. J., Geda, Y. E., McDade, E., . . . Boeve, B. F. (2017). Phenocconversion from probable rapid eye movement sleep behavior disorder to mild cognitive impairment to dementia in a population-based sample. *Alzheimers Dement (Amst)*, 8, 127-130. doi:10.1016/j.dadm.2017.05.004
- Junque, C., Ramirez-Ruiz, B., Tolosa, E., Summerfield, C., Marti, M. J., Pastor, P., . . . Mercader, J. M. (2005). Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, 20(5), 540-544. doi:10.1002/mds.20371
- Kalaitzakis, M. E., Graeber, M. B., Gentleman, S. M., & Pearce, R. K. (2008). The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 34(3), 284-295. doi:10.1111/j.1365-2990.2007.00923.x
- Kim, J. S., Park, H. E., Oh, Y. S., Lee, S. H., Park, J. W., Son, B. C., & Lee, K. S. (2016). Orthostatic hypotension and cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease patients with REM sleep behavioral disorder. *J Neurol Sci*, 362, 59-63. doi:10.1016/j.jns.2016.01.020
- Kim, Y., Kim, Y. E., Park, E. O., Shin, C. W., Kim, H. J., & Jeon, B. (2018). REM sleep behavior disorder portends poor prognosis in Parkinson's disease: A systematic review. *J Clin Neurosci*, 47, 6-13. doi:10.1016/j.jocn.2017.09.019
- Kim, Y. K., Yoon, I. Y., Kim, J. M., Jeong, S. H., Kim, K. W., Shin, Y. K., . . . Kim, S. E. (2010). The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, 17(3), 487-492. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02854.x

- Kingsbury, A. E., Bandopadhyay, R., Silveira-Moriyama, L., Ayling, H., Kallis, C., Sterlacci, W., . . . Lees, A. J. (2010). Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord*, 25(15), 2508-2515. doi:10.1002/mds.23305
- Kondo, H., Morishita, M., Osaka, N., Osaka, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). Functional roles of the cingulo-frontal network in performance on working memory. *Neuroimage*, 21(1), 2-14.
- Kostic, V. S., Agosta, F., Petrovic, I., Galantucci, S., Spica, V., Jecmenica-Lukic, M., & Filippi, M. (2010). Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology*, 75(10), 857-863. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f11c1d
- Kovari, E., Gold, G., Herrmann, F. R., Canuto, A., Hof, P. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2003). Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 106(1), 83-88. doi:10.1007/s00401-003-0705-2
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 26(13), 2305-2315. doi:10.1002/mds.23868
- Kulkarni, O., Lafaver, K., & Tarsy, D. (2013). The "floating door sign" in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(9), 825-826. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.04.013
- Kumru, H., Santamaria, J., Tolosa, E., & Iranzo, A. (2007). Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 8(7-8), 779-783. doi:10.1016/j.sleep.2007.02.005
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(12), a009621. doi:10.1101/cshperspect.a009621
- Lapierre, O., & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, 42(7), 1371-1374.
- Lee, C. S., Samii, A., Sossi, V., Ruth, T. J., Schulzer, M., Holden, J. E., . . . Stoessl, A. J. (2000). In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 47(4), 493-503.
- Lee, D. H., Oh, J. S., Ham, J. H., Lee, J. J., Lee, I., Lee, P. H., . . . Sohn, Y. H. (2015). Is normosmic Parkinson disease a unique clinical phenotype? *Neurology*, 85(15), 1270-1275. doi:10.1212/WNL.0000000000001999
- Lee, H. M., Kwon, K. Y., Kim, M. J., Jang, J. W., Suh, S. I., Koh, S. B., & Kim, J. H. (2014). Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(6), 622-626. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.03.009
- Lee, J. E., Cho, K. H., Song, S. K., Kim, H. J., Lee, H. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2014). Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical

- correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(1), 7-16. doi:10.1136/jnnp-2013-305062
- Lee, J. E., Kim, K. S., Shin, H. W., & Sohn, Y. H. (2010). Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(2), 105-108. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.08.005
- Lee, S. H., Kim, S. S., Tae, W. S., Lee, S. Y., Choi, J. W., Koh, S. B., & Kwon, D. Y. (2011). Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(4), 682-687. doi:10.3174/ajnr.A2372
- Lehéricy, S., Vaillancourt, D. E., Seppi, K., Monchi, O., Rektorova, I., Antonini, A., . . . Group, I. P. M. D. S.-N. S. (2017). The role of high-field magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders: Pushing the boundaries forward. *Mov Disord*, 32(4), 510-525. doi:10.1002/mds.26968
- Lewis, M. M., Du, G., Sen, S., Kawaguchi, A., Truong, Y., Lee, S., . . . Huang, X. (2011). Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease. *Neuroscience*, 177, 230-239. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.12.060
- Lisanby, S. H., McDonald, W. M., Massey, E. W., Doraiswamy, P. M., Rozear, M., Boyko, O. B., . . . Nemeroff, C. (1993). Diminished subcortical nuclei volumes in Parkinson's disease by MR imaging. *J Neural Transm Suppl*, 40, 13-21.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, 27(3), 349-356. doi:10.1002/mds.24893
- Liu, A. K., Chang, R. C., Pearce, R. K., & Gentleman, S. M. (2015). Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 129(4), 527-540. doi:10.1007/s00401-015-1392-5
- Luders, E., Gaser, C., Narr, K. L., & Toga, A. W. (2009). Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. *J Neurosci*, 29(45), 14265-14270. doi:10.1523/JNEUROSCI.2261-09.2009
- Lyoo, C. H., Ryu, Y. H., & Lee, M. S. (2010). Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, 25(4), 496-499. doi:10.1002/mds.22975
- Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P. G., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2007). Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27(3), 597-605. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600358
- Madhyastha, T. M., Askren, M. K., Boord, P., Zhang, J., Leverenz, J. B., & Grabowski, T. J. (2015). Cerebral perfusion and cortical thickness indicate cortical involvement in mild Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(14), 1893-1900. doi:10.1002/mds.26128

- Mahlknecht, P., Iranzo, A., Hogl, B., Frauscher, B., Muller, C., Santamaria, J., . . . Sleep Innsbruck Barcelona, G. (2015). Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology*, 84(7), 654-658. doi:10.1212/WNL.0000000000001265
- Mak, E., Su, L., Williams, G. B., & O'Brien, J. T. (2014). Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*, 6(2), 18. doi:10.1186/alzrt248
- Mak, E., Zhou, J., Tan, L. C., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., & Kandiah, N. (2014). Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(5), 576-580. doi:10.1136/jnnp-2013-305805
- Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L., . . . Monaca, C. (2010). REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*, 257(3), 383-391. doi:10.1007/s00415-009-5328-7
- Marques, O., & Outeiro, T. F. (2012). Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell Death Dis*, 3, e350. doi:10.1038/cddis.2012.94
- Martinez-Horta, S., Sampedro, F., Pagonabarraga, J., Fernandez-Bobadilla, R., Marin-Lahoz, J., Riba, J., & Kulisevsky, J. (2017). Non-demented Parkinson's disease patients with apathy show decreased grey matter volume in key executive and reward-related nodes. *Brain Imaging Behav*, 11(5), 1334-1342. doi:10.1007/s11682-016-9607-5
- Massicotte-Marquez, J., Decary, A., Gagnon, J. F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R. B., . . . Montplaisir, J. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 70(15), 1250-1257. doi:10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6
- Mayer, G., Bitterlich, M., Kuwert, T., Ritt, P., & Stefan, H. (2015). Ictal SPECT in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 138(Pt 5), 1263-1270. doi:10.1093/brain/awv042
- Mazza, S., Soucy, J. P., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J., . . . Montplaisir, J. (2006). Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67(9), 1618-1622. doi:10.1212/01.wnl.0000242879.39415.49
- McCann, H., Stevens, C. H., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2014). alpha-Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord*, 20 Suppl 1, S62-67. doi:10.1016/S1353-8020(13)70017-8
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2013). Is rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson disease a specific disease subtype? *Sleep Med*, 14(10), 931-933. doi:10.1016/j.sleep.2013.06.004
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., Sandness, D. J., Duwell, E. J., Timm, P. C., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2017). Diagnostic REM sleep muscle activity thresholds in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder with and

- without obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 33, 23-29.
doi:10.1016/j.sleep.2016.03.013
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., . . . Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*.
doi:10.1212/WNL.0000000000004058
- McKenna, D., & Peever, J. (2017). Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*.
doi:10.1002/mds.27003
- McKeown, M. J., Uthama, A., Abugharbieh, R., Palmer, S., Lewis, M., & Huang, X. (2008). Shape (but not volume) changes in the thalami in Parkinson disease. *BMC Neurol*, 8, 8. doi:10.1186/1471-2377-8-8
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 16(2), 268-277.
doi:10.1017/S1355617709991299
- Meles, S. K., Vadasz, D., Renken, R. J., Sittig-Wiegand, E., Mayer, G., Depboylu, C., . . . Oertel, W. H. (2017). FDG PET, dopamine transporter SPECT, and olfaction: Combining biomarkers in REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 32(10), 1482-1486. doi:10.1002/mds.27094
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., . . . Anderson, T. J. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(2), 188-194.
doi:10.1136/jnnp-2011-300828
- Menke, R. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Jbabdi, S., Jenkinson, M., Talbot, K., Mackay, C. E., & Hu, M. (2014). Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 35(4), 1681-1690. doi:10.1002/hbm.22282
- Meyer, B. U., Roricht, S., Graf von Einsiedel, H., Kruggel, F., & Weindl, A. (1995). Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, 118 (Pt 2), 429-440.
- Miyamoto, M., Miyamoto, T., Iwanami, M., Muramatsu, S., Asari, S., Nakano, I., & Hirata, K. (2012). Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med*, 13(1), 102-106.
doi:10.1016/j.sleep.2011.03.024
- Miyamoto, T., Miyamoto, M., Inoue, Y., Usui, Y., Suzuki, K., & Hirata, K. (2006). Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67(12), 2236-2238.
doi:10.1212/01.wnl.0000249313.25627.2e
- Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M., & Hirata, K. (2010). Olfactory dysfunction in Japanese patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: comparison of data using the university of Pennsylvania smell

- identification test and odor stick identification test for Japanese. *Mov Disord*, 25(10), 1524-1526. doi:10.1002/mds.23170
- Molano, J., Boeve, B., Ferman, T., Smith, G., Parisi, J., Dickson, D., . . . Petersen, R. (2010). Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*, 133(Pt 2), 540-556. doi:10.1093/brain/awp280
- Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., . . . Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25(13), 2044-2051. doi:10.1002/mds.23257
- Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G., & Nadel, L. (2016). Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annu Rev Psychol*, 67, 105-134. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143733
- Muller, T., Kuhn, W., Buttner, T., & Przuntek, H. (1999). Colour vision abnormalities and movement time in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 6(6), 711-715.
- Muller, T., Meisel, M., Russ, H., & Przuntek, H. (2003). Motor impairment influences Farnsworth-Munsell 100 Hue test error scores in Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci*, 213(1-2), 61-65.
- Murray, M. E., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Liesinger, A. M., . . . Kantarci, K. (2013). MRI and pathology of REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 81(19), 1681-1689. doi:10.1212/01.wnl.0000435299.57153.f0
- Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J. P., Evans, A. C., . . . Ito, K. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 224-229. doi:10.1212/01.WNL.0000149510.41793.50
- Nemmi, F., Sabatini, U., Rascol, O., & Péran, P. (2015). Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: insight from shape analysis. *Neurobiol Aging*, 36(1), 424-433. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.010
- Nishio, Y., Hirayama, K., Takeda, A., Hosokai, Y., Ishioka, T., Suzuki, K., . . . Mori, E. (2010). Corticolimbic gray matter loss in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol*, 17(8), 1090-1097. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02980.x
- Nutt, J. G., Lea, E. S., Van Houten, L., Schuff, R. A., & Sexton, G. J. (2000). Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Mov Disord*, 15(5), 843-849.
- Nutt, J. G., Woodward, W. R., Hammerstad, J. P., Carter, J. H., & Anderson, J. L. (1984). The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med*, 310(8), 483-488. doi:10.1056/NEJM198402233100802

- O'Neill, J., Schuff, N., Marks, W. J., Jr., Feiwell, R., Aminoff, M. J., & Weiner, M. W. (2002). Quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy and MRI of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17(5), 917-927. doi:10.1002/mds.10214
- Oh, Y. S., Kim, J. S., Chung, S. W., Song, I. U., Kim, Y. D., Kim, Y. I., & Lee, K. S. (2011). Color vision in Parkinson's disease and essential tremor. *Eur J Neurol*, 18(4), 577-583. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03206.x
- Organisation mondiale de la santé. (2015). *World report on ageing and health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Pagonabarraga, J., Corcuera-Solano, I., Vives-Gilabert, Y., Llebaria, G., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., . . . Gomez-Anson, B. (2013). Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One*, 8(1), e54980. doi:10.1371/journal.pone.0054980
- Pan, P. L., Song, W., & Shang, H. F. (2012). Voxel-wise meta-analysis of gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 19(2), 199-206. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03474.x
- Panizzon, M. S., Fennema-Notestine, C., Eyler, L. T., Jernigan, T. L., Prom-Wormley, E., Neale, M., . . . Kremen, W. S. (2009). Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex*, 19(11), 2728-2735. doi:10.1093/cercor/bhp026
- Pao, W. C., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Lin, S. C., Smith, G. E., Knopman, D. S., . . . Silber, M. H. (2013). Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies. *Neurologist*, 19(1), 1-6. doi:10.1097/NRL.0b013e31827c6bdd
- Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., & Jenkinson, M. (2011). A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*, 56(3), 907-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.046
- Pavese, N., & Brooks, D. J. (2009). Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*, 1792(7), 722-729. doi:10.1016/j.bbadis.2008.10.003
- Payoux, P., Remy, P., Damier, P., Miloudi, M., Loubinoux, I., Pidoux, B., . . . Agid, Y. (2004). Subthalamic nucleus stimulation reduces abnormal motor cortical overactivity in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 61(8), 1307-1313. doi:10.1001/archneur.61.8.1307
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, 88(8), 767-774. doi:10.1212/WNL.0000000000003634
- Pellicano, C., Assogna, F., Piras, F., Caltagirone, C., Pontieri, F. E., & Spalletta, G. (2012). Regional cortical thickness and cognitive functions in non-demented Parkinson's disease patients: a pilot study. *Eur J Neurol*, 19(1), 172-175. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03465.x
- Pereira, J. B., Ibarretxe-Bilbao, N., Marti, M. J., Compta, Y., Junque, C., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2012). Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and

- cortical thickness. *Hum Brain Mapp*, 33(11), 2521-2534.
doi:10.1002/hbm.21378
- Pereira, J. B., Junque, C., Marti, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(8), 1193-1199.
doi:10.1002/mds.22560
- Pereira, J. B., Svenningsson, P., Weintraub, D., Bronnick, K., Lebedev, A., Westman, E., & Aarsland, D. (2014). Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*, 82(22), 2017-2025.
doi:10.1212/WNL.0000000000000483
- Pessoa, L., Kastner, S., & Ungerleider, L. G. (2002). Attentional control of the processing of neural and emotional stimuli. *Brain Res Cogn Brain Res*, 15(1), 31-45.
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)*, 22(2 Dementia), 404-418. doi:10.1212/CON.0000000000000313
- Pilleri, M., Facchini, S., Gasparoli, E., Biundo, R., Bernardi, L., Marchetti, M., . . . Antonini, A. (2013). Cognitive and MRI correlates of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol*, 260(1), 253-259. doi:10.1007/s00415-012-6627-y
- Pitcher, T. L., Melzer, T. R., Macaskill, M. R., Graham, C. F., Livingston, L., Keenan, R. J., . . . Anderson, T. J. (2012). Reduced striatal volumes in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study. *Transl Neurodegener*, 1(1), 17. doi:10.1186/2047-9158-1-17
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 39(2), 142-148.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., . . . Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17013.
doi:10.1038/nrdp.2017.13
- Postuma, R. B. (2014). Prodromal Parkinson's disease--using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat Disord*, 20 Suppl 1, S1-4.
doi:10.1016/S1353-8020(13)00400-8
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., . . . Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S., . . . Gagnon, J. F. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 27(6), 720-726. doi:10.1002/mds.24939
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Génier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84(11), 1104-1113.
doi:10.1212/WNL.0000000000001364

- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. (2008). Cognition in REM sleep behavior disorder - A window into preclinical dementia? *Sleep Med*, 9(4), 341-342. doi:10.1016/j.sleep.2007.08.001
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. (2010). Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(9), 1008-1013. doi:10.1136/jnnp.2009.174748
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. Y. (2012). REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. *Neurobiol Dis*, 46(3), 553-558. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.003
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. (2013). Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*, 28(5), 597-604. doi:10.1002/mds.25445
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Rompré, S., & Montplaisir, J. Y. (2010). Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, 74(3), 239-244. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca0166
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Charland, K., & Montplaisir, J. (2008). REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(10), 1117-1121. doi:10.1136/jnnp.2008.149195
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 69(5), 811-818. doi:10.1002/ana.22282
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(15), 1296-1300. doi:10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009a). Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord*, 24(15), 2225-2232. doi:10.1002/mds.22757
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009b). Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*, 132(Pt 12), 3298-3307. doi:10.1093/brain/awp244
- Postuma, R. B., Lanfranchi, P. A., Blais, H., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. Y. (2010). Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25(14), 2304-2310. doi:10.1002/mds.23347
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 135(Pt 6), 1860-1870. doi:10.1093/brain/aws093

- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66(6), 845-851. doi:10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b
- Price, M. J., Feldman, R. G., Adelberg, D., & Kayne, H. (1992). Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*, 42(4), 887-890.
- Qureshy, A., Kawashima, R., Imran, M. B., Sugiura, M., Goto, R., Okada, K., . . . Fukuda, H. (2000). Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol*, 84(3), 1656-1666. doi:10.1152/jn.2000.84.3.1656
- Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res*, 231(1), 60-74. doi:10.1016/j.bbr.2012.02.047
- Rajput, A. H., Rajput, M. L., Ferguson, L. W., & Rajput, A. (2017). Baseline motor findings and Parkinson disease prognostic subtypes. *Neurology*, 89(2), 138-143. doi:10.1212/WNL.0000000000004078
- Ramirez-Ruiz, B., Marti, M. J., Tolosa, E., Bartres-Faz, D., Summerfield, C., Salgado-Pineda, P., . . . Junque, C. (2005). Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neurol*, 252(11), 1345-1352. doi:10.1007/s00415-005-0864-2
- Rascol, O., Sabatini, U., Fabre, N., Brefel, C., Loubinoux, I., Celsis, P., . . . Chollet, F. (1997). The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain*, 120 (Pt 1), 103-110.
- Raznahan, A., Shaw, P., Lalonde, F., Stockman, M., Wallace, G. L., Greenstein, D., . . . Giedd, J. N. (2011). How does your cortex grow? *J Neurosci*, 31(19), 7174-7177. doi:10.1523/JNEUROSCI.0054-11.2011
- Rietdijk, C. D., Perez-Pardo, P., Garssen, J., van Wezel, R. J., & Kraneveld, A. D. (2017). Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 8, 37. doi:10.3389/fneur.2017.00037
- Rodrigues Brazète, J., Montplaisir, J., Petit, D., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Génier Marchand, D., & Gagnon, J. F. (2013). Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep Med*, 14(11), 1059-1063. doi:10.1016/j.sleep.2013.06.013
- Rolinski, M., Griffanti, L., Piccini, P., Roussakis, A. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A., . . . Hu, M. T. (2016). Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain*, 139(Pt 8), 2224-2234. doi:10.1093/brain/aww124
- Rolinski, M., Zokaei, N., Baig, F., Giehl, K., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., . . . Hu, M. T. (2016). Visual short-term memory deficits in REM sleep behaviour disorder mirror those in Parkinson's disease. *Brain*, 139(Pt 1), 47-53. doi:10.1093/brain/awv334

- Roquet, D., Noblet, V., Anthony, P., Philippi, N., Demuynck, C., Cretin, B., . . . Blanc, F. (2017). Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci Rep*, 7(1), 9437. doi:10.1038/s41598-017-08667-7
- Rosenberg-Katz, K., Herman, T., Jacob, Y., Giladi, N., Hendler, T., & Hausdorff, J. M. (2013). Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology*, 80(16), 1476-1484. doi:10.1212/WNL.0b013e31828cfaa4
- Rupprecht, S., Walther, B., Gudziol, H., Steenbeck, J., Freesmeyer, M., Witte, O. W., . . . Schwab, M. (2013). Clinical markers of early nigrostriatal neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 14(11), 1064-1070. doi:10.1016/j.sleep.2013.06.008
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*, 10(11), 634-642. doi:10.1038/nrneurol.2014.181
- Sakurai, H., Hanyu, H., Inoue, Y., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., . . . Iwamoto, T. (2014). Longitudinal study of regional cerebral blood flow in elderly patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Geriatr Gerontol Int*, 14(1), 115-120. doi:10.1111/ggi.12068
- Sanchez-Castaneda, C., Rene, R., Ramirez-Ruiz, B., Campdelacreu, J., Gascon, J., Falcon, C., . . . Junque, C. (2009). Correlations between gray matter reductions and cognitive deficits in dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, 24(12), 1740-1746. doi:10.1002/mds.22488
- Saur, R., Maier, C., Milian, M., Riedel, E., Berg, D., Liepelt-Scarfone, I., & Leyhe, T. (2012). Clock test deficits related to the global cognitive state in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 33(1), 59-72. doi:10.1159/000336598
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. doi:10.1038/nrn.2017.62
- Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*, 14(8), 744-748. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*, 46(2), 388-393.
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., . . . Group, S. (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-

- based morphometry study. *Ann Neurol*, 69(2), 400-407.
doi:10.1002/ana.22245
- Schrag, A., & Taddei, R. N. (2017). Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, 133, 623-655. doi:10.1016/bs.irn.2017.05.024
- Schrock, L. E., Ostrem, J. L., Turner, R. S., Shimamoto, S. A., & Starr, P. A. (2009). The subthalamic nucleus in primary dystonia: single-unit discharge characteristics. *J Neurophysiol*, 102(6), 3740-3752.
doi:10.1152/jn.00544.2009
- Segura, B., Baggio, H. C., Marti, M. J., Valdeoriola, F., Compta, Y., Garcia-Diaz, A. I., . . . Junque, C. (2014). Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29(12), 1495-1503.
doi:10.1002/mds.25982
- Selikhova, M., Williams, D. R., Kempster, P. A., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2009). A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*, 132(Pt 11), 2947-2957. doi:10.1093/brain/awp234
- Shao, N., Yang, J., & Shang, H. (2015). Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Neurosci Lett*, 587, 79-86.
doi:10.1016/j.neulet.2014.12.007
- Shimizu, S., Hanyu, H., Hirao, K., Sato, T., Iwamoto, T., & Koizumi, K. (2008). Value of analyzing deep gray matter and occipital lobe perfusion to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*, 22(10), 911-916. doi:10.1007/s12149-008-0193-5
- Shirakawa, S., Takeuchi, N., Uchimura, N., Ohyama, T., Maeda, H., Abe, T., . . . Ohshima, H. (2002). Study of image findings in rapid eye movement sleep behavioural disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56(3), 291-292.
doi:10.1046/j.1440-1819.2002.00961.x
- Sieber, B. A., Landis, S., Koroshetz, W., Bateman, R., Siderowf, A., Galpern, W. R., . . . Parkinson's Disease : Advancing Research, I. L. C. O. C. (2014). Prioritized research recommendations from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Parkinson's Disease 2014 conference. *Ann Neurol*, 76(4), 469-472. doi:10.1002/ana.24261
- Simioni, A. C., Dagher, A., & Fellows, L. K. (2016). Compensatory striatal-cerebellar connectivity in mild-moderate Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 10, 54-62. doi:10.1016/j.nicl.2015.11.005
- Sixel-Doring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2011). Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 77(11), 1048-1054. doi:10.1212/WNL.0b013e31822e560e
- Sprenger, F. S., Stefanova, N., Gelpi, E., Seppi, K., Navarro-Otano, J., Offner, F., . . . Poewe, W. (2015). Enteric nervous system alpha-synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 85(20), 1761-1768.
doi:10.1212/WNL.0000000000002126

- St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc*, 92(11), 1723-1736. doi:10.1016/j.mayocp.2017.09.007
- Stefani, A., Gabelia, D., Hogl, B., Mitterling, T., Mahlknecht, P., Stockner, H., . . . Frauscher, B. (2015). Long-Term Follow-up Investigation of Isolated Rapid Eye Movement Sleep Without Atonia Without Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Pilot Study. *J Clin Sleep Med*, 11(11), 1273-1279. doi:10.5664/jcsm.5184
- Sterling, N. W., Du, G., Lewis, M. M., Dimaio, C., Kong, L., Eslinger, P. J., . . . Huang, X. (2013). Striatal shape in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 34(11), 2510-2516. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.017
- Sterling, N. W., Lewis, M. M., Du, G., & Huang, X. (2016). Structural Imaging and Parkinson's Disease: Moving Toward Quantitative Markers of Disease Progression. *J Parkinsons Dis*, 6(3), 557-567. doi:10.3233/JPD-160824
- Sterling, N. W., Wang, M., Zhang, L., Lee, E. Y., Du, G., Lewis, M. M., . . . Huang, X. (2016). Stage-dependent loss of cortical gyrification as Parkinson disease "unfolds". *Neurology*, 86(12), 1143-1151. doi:10.1212/WNL.0000000000002492
- Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Moller, J. C., Hoffken, H., Behr, T. M., Oertel, W. H., & Mayer, G. (2005). Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 128(Pt 1), 126-137. doi:10.1093/brain/awh322
- Stoessl, A. J. (2007). Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13 Suppl 3, S421-424. doi:10.1016/S1353-8020(08)70041-5
- Summerfield, C., Junque, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gomez-Anson, B., Marti, M. J., . . . Mercader, J. (2005). Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol*, 62(2), 281-285. doi:10.1001/archneur.62.2.281
- Surmeier, D. J., Obeso, J. A., & Halliday, G. M. (2017). Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 18(2), 101-113. doi:10.1038/nrn.2016.178
- Tanner, J. J., McFarland, N. R., & Price, C. C. (2017). Striatal and Hippocampal Atrophy in Idiopathic Parkinson's Disease Patients without Dementia: A Morphometric Analysis. *Front Neurol*, 8, 139. doi:10.3389/fneur.2017.00139
- Taylor Tavares, A. L., Jefferis, G. S., Koop, M., Hill, B. C., Hastie, T., Heit, G., & Bronte-Stewart, H. M. (2005). Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Mov Disord*, 20(10), 1286-1298. doi:10.1002/mds.20556
- Terzaghi, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Zambrelli, E., Pasotti, C., Rustioni, V., & Manni, R. (2008). Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a

- possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*, 9(4), 343-351. doi:10.1016/j.sleep.2007.06.013
- Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E., & Manni, R. (2013). Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*, 36(10), 1527-1532. doi:10.5665/sleep.3050
- Tinaz, S., Courtney, M. G., & Stern, C. E. (2011). Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26(3), 436-441. doi:10.1002/mds.23453
- Titova, N., Qamar, M. A., & Chaudhuri, K. R. (2017). The Nonmotor Features of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, 132, 33-54. doi:10.1016/bs.irm.2017.02.016
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124(8), 901-905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y
- Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S., . . . Okawa, M. (1995). Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 45(4), 709-712.
- Van Essen, D. C., Drury, H. A., Joshi, S., & Miller, M. I. (2000). Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces. *Adv Neurol*, 84, 23-34.
- van Rooden, S. M., Heiser, W. J., Kok, J. N., Verbaan, D., van Hilten, J. J., & Marinus, J. (2010). The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord*, 25(8), 969-978. doi:10.1002/mds.23116
- Vann Jones, S. A., & O'Brien, J. T. (2014). The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*, 44(4), 673-683. doi:10.1017/S0033291713000494
- Vendette, M., Gagnon, J. F., Decary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., . . . Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 69(19), 1843-1849. doi:10.1212/01.wnl.0000278114.14096.74
- Vendette, M., Gagnon, J. F., Soucy, J. P., Gosselin, N., Postuma, R. B., Tuineag, M., . . . Montplaisir, J. (2011). Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 26(9), 1717-1724. doi:10.1002/mds.23721
- Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J. P., Postuma, R. B., Dang-Vu, T. T., & Gagnon, J. F. (2012). Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 27(10), 1255-1261. doi:10.1002/mds.25034
- Vilas, D., Iranzo, A., Tolosa, E., Aldecoa, I., Berenguer, J., Vilaseca, I., . . . Gelpi, E. (2016). Assessment of alpha-synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol*, 15(7), 708-718. doi:10.1016/S1474-4422(16)00080-6

- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*, 9(9), 445-453. doi:10.1016/j.tics.2005.07.001
- Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Lewy body dementias. *Lancet*, 386(10004), 1683-1697. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6
- Watson, R., Blamire, A. M., Colloby, S. J., Wood, J. S., Barber, R., He, J., & O'Brien, J. T. (2012). Characterizing dementia with Lewy bodies by means of diffusion tensor imaging. *Neurology*, 79(9), 906-914. doi:10.1212/WNL.0b013e318266fc51
- Watson, R., & Colloby, S. J. (2016). Imaging in Dementia With Lewy Bodies: An Overview. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 29(5), 254-260. doi:10.1177/0891988716654984
- Watson, R., Colloby, S. J., Blamire, A. M., & O'Brien, J. T. (2015). Assessment of regional gray matter loss in dementia with Lewy bodies: a surface-based MRI analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 23(1), 38-46. doi:10.1016/j.jagp.2014.07.005
- Watson, R., Colloby, S. J., Blamire, A. M., & O'Brien, J. T. (2016). Subcortical volume changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging. *Int Psychogeriatr*, 28(4), 529-536. doi:10.1017/S1041610215001805
- Watson, R., Colloby, S. J., Blamire, A. M., Wesnes, K. A., Wood, J., & O'Brien, J. T. (2017). Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism Relat Disord*. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.10.006
- Watson, R., O'Brien, J. T., Barber, R., & Blamire, A. M. (2012). Patterns of gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies: a voxel-based morphometry study. *Int Psychogeriatr*, 24(4), 532-540. doi:10.1017/S1041610211002171
- Wattendorf, E., Welge-Lussen, A., Fiedler, K., Bilecen, D., Wolfensberger, M., Fuhr, P., . . . Westermann, B. (2009). Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 29(49), 15410-15413. doi:10.1523/JNEUROSCI.1909-09.2009
- Weil, R. S., Schrag, A. E., Warren, J. D., Crutch, S. J., Lees, A. J., & Morris, H. R. (2016). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 139(11), 2827-2843. doi:10.1093/brain/aww175
- Westervelt, H. J., Bruce, J. M., & Faust, M. A. (2016). Distinguishing Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies using cognitive and olfactory measures. *Neuropsychology*, 30(3), 304-311. doi:10.1037/neu0000230
- Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Smith, G. E., . . . Jack, C. R., Jr. (2007). Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 3), 708-719. doi:10.1093/brain/awl388

- Wierenga, L. M., Langen, M., Oranje, B., & Durston, S. (2014). Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *Neuroimage*, 87, 120-126. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.010
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., . . . Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132(Pt 11), 2958-2969. doi:10.1093/brain/awp245
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(Pt 7), 1787-1798. doi:10.1093/brain/awm111
- Williams, S. S., Williams, J., Combrinck, M., Christie, S., Smith, A. D., & McShane, R. (2009). Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(6), 667-670. doi:10.1136/jnnp.2008.155895
- Winkler, A. M., Kochunov, P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K., Fox, P. T., . . . Glahn, D. C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*, 53(3), 1135-1146. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.028
- Witt, S. T., Laird, A. R., & Meyerand, M. E. (2008). Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis. *Neuroimage*, 42(1), 343-356. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.025
- Wood, J. S., Firbank, M. J., Mosimann, U. P., Watson, R., Barber, R., Blamire, A. M., & O'Brien, J. T. (2013). Testing visual perception in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21(6), 501-508. doi:10.1016/j.jagp.2012.11.015
- Wood, J. S., Watson, R., Firbank, M. J., Mosimann, U. P., Barber, R., Blamire, A. M., & O'Brien, J. T. (2013). Longitudinal testing of visual perception in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28(6), 567-572. doi:10.1002/gps.3860
- Wu, P., Yu, H., Peng, S., Dauvilliers, Y., Wang, J., Ge, J., . . . Zuo, C. (2014). Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 137(Pt 12), 3122-3128. doi:10.1093/brain/awu290
- Wu, T., & Hallett, M. (2005). A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 128(Pt 10), 2250-2259. doi:10.1093/brain/awh569
- Wu, T., & Hallett, M. (2008). Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(7), 760-766. doi:10.1136/jnnp.2007.126599
- Wu, T., & Hallett, M. (2013). The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*, 136(Pt 3), 696-709. doi:10.1093/brain/aws360
- Wu, T., Hallett, M., & Chan, P. (2015). Motor automaticity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 82, 226-234. doi:10.1016/j.nbd.2015.06.014

- Wu, T., Hou, Y., Hallett, M., Zhang, J., & Chan, P. (2015). Lateralization of brain activity pattern during unilateral movement in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 36(5), 1878-1891. doi:10.1002/hbm.22743
- Wu, T., Liu, J., Zhang, H., Hallett, M., Zheng, Z., & Chan, P. (2015). Attention to Automatic Movements in Parkinson's Disease: Modified Automatic Mode in the Striatum. *Cereb Cortex*, 25(10), 3330-3342. doi:10.1093/cercor/bhu135
- Wu, T., Ma, Y., Zheng, Z., Peng, S., Wu, X., Eidelberg, D., & Chan, P. (2015). Parkinson's disease-related spatial covariance pattern identified with resting-state functional MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(11), 1764-1770. doi:10.1038/jcbfm.2015.118
- Wu, T., Wang, L., Chen, Y., Zhao, C., Li, K., & Chan, P. (2009). Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 460(1), 6-10. doi:10.1016/j.neulet.2009.05.046
- Wu, T., Wang, L., Hallett, M., Chen, Y., Li, K., & Chan, P. (2011). Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 55(1), 204-215. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.074
- Wu, T., Wang, L., Hallett, M., Li, K., & Chan, P. (2010). Neural correlates of bimanual anti-phase and in-phase movements in Parkinson's disease. *Brain*, 133(Pt 8), 2394-2409. doi:10.1093/brain/awq151
- Wu, T., Zhang, J., Hallett, M., Feng, T., Hou, Y., & Chan, P. (2016). Neural correlates underlying micrographia in Parkinson's disease. *Brain*, 139(Pt 1), 144-160. doi:10.1093/brain/awv319
- Xu, J., Zhang, J., Zhang, J., Wang, Y., Zhang, Y., Wang, J., . . . Zhang, Y. (2017). Abnormalities in Structural Covariance of Cortical Gyrification in Parkinson's Disease. *Front Neuroanat*, 11, 12. doi:10.3389/fnana.2017.00012
- Xuan, M., Guan, X., Huang, P., Shen, Z., Gu, Q., Yu, X., . . . Zhang, M. (2017). Different patterns of gray matter density in early- and middle-late-onset Parkinson's disease: a voxel-based morphometry study. *Brain Imaging Behav*. doi:10.1007/s11682-017-9745-4
- Yang, W., & Yu, S. (2017). Synucleinopathies: common features and hippocampal manifestations. *Cell Mol Life Sci*, 74(8), 1485-1501. doi:10.1007/s00018-016-2411-y
- Yantis, S., & Jonides, J. (1984). Abrupt visual onsets and selective attention: evidence from visual search. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 10(5), 601-621.
- Yoon, J. H., Kim, M., Moon, S. Y., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *J Neurol Sci*, 355(1-2), 174-179. doi:10.1016/j.jns.2015.06.013
- Youn, S., Kim, T., Yoon, I. Y., Jeong, J., Kim, H. Y., Han, J. W., . . . Kim, K. W. (2016). Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep

- behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(8), 890-896. doi:10.1136/jnnp-2015-311437
- Yousaf, T., Dervenoulas, G., Valkimadi, P. E., & Politis, M. (2018). Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol*. doi:10.1007/s00415-018-8892-x
- Yu, F., Barron, D. S., Tantiwongkosi, B., & Fox, P. (2015). Patterns of gray matter atrophy in atypical parkinsonism syndromes: a VBM meta-analysis. *Brain Behav*, 5(6), e00329. doi:10.1002/brb3.329
- Yu, H., Sternad, D., Corcos, D. M., & Vaillancourt, D. E. (2007). Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 35(1), 222-233. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.11.047
- Zarei, M., Ibarretxe-Bilbao, N., Compta, Y., Hough, M., Junque, C., Bargallo, N., . . . Marti, M. J. (2013). Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(8), 875-881. doi:10.1136/jnnp-2012-304126
- Zhang, J., Zhang, Y. T., Hu, W. D., Li, L., Liu, G. Y., & Bai, Y. P. (2015). Gray matter atrophy in patients with Parkinson's disease and those with mild cognitive impairment: a voxel-based morphometry study. *Int J Clin Exp Med*, 8(9), 15383-15392.
- Zhang, J. R., Chen, J., Yang, Z. J., Zhang, H. J., Fu, Y. T., Shen, Y., . . . Liu, C. F. (2016). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Symptoms Correlate with Domains of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Chin Med J (Engl)*, 129(4), 379-385. doi:10.4103/0366-6999.176077
- Zhong, J., Pan, P., Dai, Z., & Shi, H. (2014). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in dementia with Lewy bodies. *Eur J Radiol*, 83(10), 1870-1874. doi:10.1016/j.ejrad.2014.06.014